

Année 1956

N°

728

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par
CHOMETTE, Guy, Paul, Henri
Né le 28 Février 1926 à JARS (Cher)
Interne des Hôpitaux de la Région de Paris
Assistant d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES METAPLASIES MALPIGHIENNES DES BRONCHES

Etude anatomo-pathologique et expérimentale : signification

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine de PARIS (Professeur J. DELARUE), du Service de Pneumo-phtisiologie et du Laboratoire de Pathologie Expérimentale de l'Hospice Paul Brousse (Professeur J. DELARUE).

Président de Thèse : Professeur DELARUE

Editions A. G. E. M. P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : CHOMETTE

Prénoms : Guy, Paul, Henri

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

CHOMETTE, Guy
Les métaplasies malpighiennes des bronches : étude anatomo-pathologique et expérimentale - signification.
PARIS Dact. In 4° 46p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2

CHOMETTE, Guy
Les métaplasies malpighiennes des bronches : étude anatomo-pathologique et expérimentale - signification.
PARIS Dact. In 4° 46p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3

CHOMETTE, Guy
Les métaplasies malpighiennes des bronches : étude anatomo-pathologique et expérimentale - signification.
PARIS Dact. In 4° 46p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4

CHOMETTE, Guy
Les métaplasies malpighiennes des bronches : étude anatomo-pathologique et expérimentale - signification.
PARIS Dact. In 4° 46p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

Année 1956

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par
CHOMETTE, Guy, Paul, Henri
Né le 28 Février 1926 à JARS (Cher)
Interne des Hôpitaux de la Région de Paris
Assistant d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES METAPLASIES MALPIGHIENNES DES BRONCHES

Etude anatomo-pathologique et expérimentale : signification

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine de PARIS (Professeur J. DELARUE), du Service de Pneumo-phthysiologie et du Laboratoire de Pathologie Expérimentale de l'Hospice Paul Brousse (Professeur J. DELARUE).

Président de Thèse : Professeur DELARUE

Editions A. G. E. M. P.



DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SAINIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSESEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)	
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)	
Bactériologie	N...	
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)	
Biologie Médicale	VERNE (J.)	
Cancérologie médicale et sociale	N...	
Carcinologie	OBERLING (C.)	
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)	
Cliniques Chirurgicales	{ Hôtel Dieu	BROCQ (P.)
	{ Broussais	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	{ Salpêtrière	N...
	{ Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)	
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)	
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DYGES (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)	
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)	
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNK-BRENTANO (P.)	
Cliniques Médicales	{ Hôtel Dieu	N...
	{ Bichat	N...
	{ Cochin	MOREAU (R.)
	{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)	
Cliniques Obstétricales	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	{ Baudeloque	N...
	{ Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires ..	RICHET (C.)	
Clinique Psychiatrique infantile	HEUYER	

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FREY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENECAUX (C.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESCREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONCUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.) OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Melle P.) pr.s.ch., BUSSET (F.), COUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DEPERAT (F.)
Embryologie	TUCHMAN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.), FORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophthalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (P.), VERNE (J.M.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pathologie expérimentale	N..., N...
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.) CONTE (M.), DOLART (A.), LANOTTE (M.), LAROCHÉ (Cl.), MILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H.), PIERRAULT (H.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURLAT (J.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N...
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N..., N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.), pr.s. ch. LEVY (Mlle J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr.s.ch. GOUGEROT (L.)
Physique Médicale	DJOURNO (A.), pr.s.ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (R.)
Psychiatrie	N...
Psychiatrie infantile	NICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N...
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.), CERNÉA (P.)
Thérapeutique	N....
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.), HUGUIER (J.), LÉGER (L.), PADOVANI (P.p), PATEL (J.), ROUX (M.); RUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BROUET (C.), N..., DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (M.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALIE (G.), MAYER (P.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique	OFFRET (G.), REMARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)
Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552423_0008

A la mémoire de mon Père

le Docteur Michel CHOMETTE

mon premier Maître

Qu'elle me pardonne mon émotion muette,
Son exemple est là, sans cesse,
douloureux et incomparable.

A ma Mère

et

à mon Frère,

En souvenir de notre Vie.

A ma Femme

et

à mes Filles.

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jacques DELARUE

Professeur d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine,
Médecin en chef de l'Hospice Paul-Brousse,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Lui dédier ce travail, bien modeste expression
de sa sollicitude et de son enseignement,
c'est peu lui dire notre reconnaissance.

Qu'il y trouve pourtant un témoignage d'immense
gratitude et de respectueux attachement.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur BUCHNER

Directeur de l'Institut Pathologique de FREIBURG im BREISSAU

Je lui dois une partie de ma formation anatomo-pathologique

Qu'il trouve là un humble témoignage de ma reconnaissance
et de ma fidélité.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Professeur de la clinique de la Tuberculose

Membre de l'Académie de Médecine

En hommage respectueux.

A mon Maître, Monsieur le Docteur MOUZON,

Médecin de l'Hospice Paul-Brousse

A qui je dois le meilleur de ma formation clinique.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur BASSET (in memoriam).
Monsieur le Docteur A. JACQUELIN.
Monsieur le Professeur BARIETY.
Monsieur le Professeur DEGOS.
Monsieur le Professeur SOULIE.
Monsieur le Professeur GARCIN.
Monsieur le Professeur LAMY.
Monsieur le Professeur Agrégé J. RAVINA.

EXTERNAT en PREMIER :

Monsieur le Docteur PIERRE-BOURGEOIS.
Monsieur le Professeur Etienne BERNARD.

INTERNAT :

Monsieur le Professeur DELARUE.
Monsieur le Docteur MOUZON.

A Messieurs les Docteurs PAILLAS, ROUJEAU et SORS.

Auxquels je dois une partie de ma documentation.

A mes amis,

R. ABELANET.

P. HAUTEFEUILLE.

A Mesdames PAYET et THERY.

Dont la contribution technique à ce travail
fut essentielle.

P L A N

- Avant-Propos	1
- Historique et Conceptions générales de la Métaplasie Malpighienne	2
- Matériel et Méthodes d'Etude	7
- Métaplasie Malpighienne Structure Histologique	11
- Etiologie des Métaplasies Malpighiennes	16
- Bronchites Chroniques	17
- Dilatation des Bronches	19
- Tuberculose pulmonaire et bronchique	22
- Silicose	26
- Abscès pulmonaires	28
- Irritation endobronchique	28
- Bronchites aiguës)	31
- Broncho-pneumonies)	32
- Données expérimentales : Avitaminose A et infarctus	35
- Pronostic de la métaplasie malpighienne : ses rapports avec le cancer métaplasique	39
- Essais d'interprétation de la métaplasie malpighienne bronchique	43
- Conclusion	46

AVANT-PROPOS

Toute métaplasie aboutit à la transformation radicale d'un tissu adulte. Il ne s'agit pas d'une simple adaptation cellulaire, mais d'une formation tissulaire nouvelle, pourvue de caractères différents du tissu originel.

L'une des métaplasies les plus fréquentes, la métaplasie malpighienne, intéresse les muqueuses cylindriques, où elle représenterait une régénération atypique, déviée, lors d'inflammations ou d'irritations chroniques.

Ce trouble dans la différenciation, également le fait des cancers métaplasiques, a fait considérer la métaplasie malpighienne comme "un premier stade des transformations cellulaires dont le cancer sera l'aboutissant" (MENETRIER).

Cette notion d'état "pré-cancéreux" règne encore en pathologie bronchique ; d'une part, le cancer est en fréquence croissante, d'autre part, la métaplasie malpighienne est d'observation commune dans le matériel fourni actuellement par les exérèses chirurgicales et les biopsies bronchiques.

Or, les circonstances qui président à l'apparition de la métaplasie malpighienne, dans les bronches, sont multiples et non toujours consécutives à des irritations chroniques. Cette pluralité étiologique commande-t-elle, cependant, une transformation "prénéoplasique" du revêtement superficiel ou des glandes ?

S'agit-il, au contraire, d'une modification pluritissulaire intéressant la totalité de la muqueuse bronchique ? Elle s'intégrerait alors aux processus qui, en biologie générale, règlent les synergies épithélio-conjonctives. La signification d'une telle lésion serait ainsi bien différente de celle des proliférations tumorales.

On conçoit l'importance pratique de tels problèmes ; ils nous ont paru justifier cette brève étude.

HISTORIQUE ET CONCEPTIONS GENERALES DE LA METAPLASIE MALPIGHIENNE

C'est en 1884 que VIRCHOW (204) créa le terme de métaplasie auquel il attribua la signification suivante : il s'agit, disait-il, de la "persistance des cellules d'un tissu, avec changement des caractères de ce tissu".

A la suite de JOHN HUNTER, de ROKITANSKY et de SCHWANN (174), il réagissait contre le gogme trop strict de l'hérédité, enseigné jusqu'ici dans le domaine de la physiologie et de la pathologie. Les conditions extérieures et le milieu peuvent exercer une influence, en effet, sur la nutrition des organes ; dans certains cas, même, on assiste à des phénomènes véritablement plastiques : c'est la constitution d'un tissu nouveau, indépendant des structures préformées ; il s'agit là d'une métaplasie.

Si, en matière de pathologie générale, l'importance des facteurs exogènes prit rapidement une place prépondérante au détriment d'une transmission génétique abusive, il restait toutefois difficile d'admettre que ceux-ci puissent aboutir à des transformations tissulaires aussi profondes. CONHEIM venait d'ailleurs d'établir avec précision la spécificité de chaque feuillet embryonnaire, qui limitait en quelque sorte l'avenir morphologique des tissus ; ceux-ci étaient régénérés, à l'âge adulte, par des assises germinatives, aboutissant toujours à une différenciation très précise.

Aussi, le concept de la métaplasie fut-il âprement controversé : BARD et REMACK en nient l'existence. Les élèves même de VIRCHOW, pour rester conformes au dogme de la spécificité cellulaire, donnent de la métaplasie une définition restrictive, qui en limite considérablement la portée.

VON HANSEMAN (85) la considère comme une adaptation cellulaire passive, sous l'influence des conditions extérieures ; cette "accommodation" intéresse les cellules adultes ; elle ne transforme pas l'essence même de la cellule, qui subit seulement une modification morphologique.

Pour RIBBERT (170 bis), il s'agit d'une régression, d'une perte de différenciation partielle : il existe, pense-t-il, une hiérarchie dans les différenciations, à partir d'un même feuillet embryonnaire : ainsi, un tissu, par une véritable régression, peut-il acquérir des propriétés morphologiques et fonctionnelles nouvelles, celles de son homologue inférieur ; ces aptitudes restent normalement latentes mais peuvent apparaître lorsque survient une modification du milieu. Ainsi, dit RIBBERT, une glande sébacée transplantée dans l'aisselle, devient un kyste épidermoïde par ce processus.

Là encore, la transformation intéresse les éléments cellulaires adultes, et, quoique plus profonde, elle n'est qu'une réaction passive d'adaptation. Elle est d'ailleurs rare pour RIBBERT et ne se produit que dans des conditions déterminées.

Une notion vint pourtant bouleverser de telles conceptions : l'existence de cancers hétérotypiques, autrement dit "métaplasiques".

Certes, on admet, au début, avec HERXHEIMER (92), PASSLER (163), ERNST (53), SIEGERT, que les cancers bronchiques épidermoïdes notamment, naissent d'inclusions embryonnaires ; en fait, de telles dysembryoplasies malpighiennes restèrent hypothétiques, rencontrées rarement chez l'enfant.

Par contre, FRIEDLANDER (68) découvrit un cancer de structure malpighienne, dans une cavité pulmonaire épithélialisée : le revêtement endocavitaire était épidermoïde ; c'est cette métaplasie malpighienne, véritable "régénération atypique" que FRIEDLANDER considère comme à l'origine de la prolifération tumorale.

La métaplasie devient, dès lors, un processus actif de prolifération cellulaire, que la plupart des auteurs considèrent comme un état pré-néoplasique (SCHWALBE (183) - WATSUJI (207) - K. WOLFF (218) - LEWISOHN (122)). Il y avait là, d'autre part, une véritable transformation dans l'essence même des cellules, bien différente d'une adaptation et d'une accommodation passive.

Son déterminisme fut précisé par les travaux de LUBARSCH (131) en 1901 et de SCHRIDDE (182) : les structures adultes, déjà différenciées, ne pouvant se transformer, il fallait admettre l'intervention des cellules basales, pour comprendre une modification aussi radicale d'un tissu. Ces éléments prendraient, lors de leur prolifération, une différenciation différente de celle qu'ils revêtent habituellement ; ainsi, dans la métaplasie malpighienne des bronches, l'assise germinative ne donne plus naissance à l'épithélium cylindrique cilié normal, mais aboutit à une différenciation malpighienne progressive.

Un problème demeurait pourtant, celui de la spécificité cellulaire : LUBARSCH et SCHRIDDE, pour le résoudre, conclurent à la plurivalence des cellules basales, notamment dans l'épithélium respiratoire. SCHRIDDE (1907) constata d'ailleurs au niveau de l'oesophage embryonnaire, des aptitudes multiples de la cellule souche endodermique : elle donne naissance à cinq variétés cellulaires, et, notamment, à un type malpighien. Rien ne s'opposait donc à ce qu'une telle plurivalence persiste à l'âge adulte dans les assises basales de la trachée et des bronches, d'origine également endodermique.

Telles étaient donc les conceptions de LUBARSCH et de SCHRIDDE, vis-à-vis, notamment, de la métaplasie malpighienne des bronches : aboutissant à des transformations radicales des structures tissulaires, grâce aux éléments germinatifs, il s'agissait de métaplasie indirecte ; lorsque des perturbations moindres étaient observées dans un tissu, n'affectant seulement que son degré de différenciation le terme "métaplasie" était également utilisé, celle-ci étant dite "directe" : tantôt régressive, véritable dédifférenciation, tantôt progressive ou prosoplasie, entraînant, comme dans la leucoplasie buccale, la kératinisation d'une muqueuse malpighienne.

Une telle "régénération atypique" aux dépens des cellules basales, fut confirmée expérimentalement par KAWAMURA (102) en 1911, lors de la cicatrisation d'une plaie trachéale chez le lapin. Par la suite, elle fut décelée au cours de multiples expériences "d'irritation bronchique", infectieuses ou toxiques : après desquamation de l'épithélium bronchique normal, survenait une restitution sous une forme malpighienne métaplasique.

Ce furent les irritations endo-bronchiques, notamment de BRANDT (20) par le goudron, reprises par de nombreux expérimentateurs et, récemment, par NISKANEN (150). ADELHEIM (1) obtient également des métaplasies bronchiques, grâce aux gaz de combat.

TEUTSCHLANDER (198), au cours de la pneumonie expérimentale du rat, put même saisir les différentes étapes de la transformation épithéliale bronchique : lors de cette pneumopathie d'évolution chronique, s'accompagnant d'ectasies bronchiques, il vit succéder à une réaction hyperplasique initiale, tout d'abord une prolifération des cellules basales, puis un épithélium de transition, enfin une métaplasie malpighienne kératinisante.

Ces faits expérimentaux n'étaient d'ailleurs pas propres à la pathologie bronchique, et les mêmes transformations malpighiennes d'un épithélium cylindrique furent obtenues par YAMACHIWA (221), grâce au goudron, dans les galactophores mammaires, et par FISCHER (62) dans les canaux excréteurs parotidiens, par le rouge Scarlach.

Fait essentiel, la plupart de ces métaplasies étaient d'installation progressive et trouvaient leur correspondance en pathologie humaine, dans le cadre des affections chroniques.

Ainsi, NUNOKAWA (153) et KAWAMURA (103), OBERLING (156), en trouvent au cours de pancréatites chroniques ; KONSCHIEGG (110), dans les épидidymites gonococciques ; HUNZIKER (96), dans les endométrites ; HALLE (83) considère les leucoplasies urinaires, véritables prosoplasies, comme consécutives à une infection ; KLINCK et MENK (107) rencontrent des métaplasies au cours des thyroïdites chroniques.

En pathologie bronchique, MENETRIER considère que toute métaplasie malpighienne est "un mode de réaction inflammatoire des épithéliums chroniquement irrités" (135). L'inflammation chronique joue un rôle déterminant dans son apparition, qu'il s'agisse de tuberculose (MENETRIER - 136), de syphilis (LETULLE - 119) ou de bronchopathies chroniques diverses : bronchites chroniques (BRACK - 19), bronchiectasies (PAGEL - 160 ; SIEGMUND - 186). La silicose (ROSTOSKI, SAUPE et SCHMORL - 175) la fumée de tabac même (MULLER - 147) par l'irritation bronchique, entraîneraient des réactions inflammatoires et métaplasies.

Ainsi, se trouvaient confirmées, sur le plan expérimental et clinique, les métaplasies malpighiennes définies par LUBARSCH. Notons d'ailleurs que certains auteurs expliquèrent de façon quelque peu différente, l'origine de la métaplasie à partir de la cellule basale. KROMPECHER (112) fit intervenir des cellules "basales" dont le potentiel de différenciation est multiple, véritables "cellules post-embryonnaires" susceptibles même d'une orientation conjonctive.

GRICOUROFF (79), plus récemment, attribue seulement à certaines cellules de la basale de différents organes (utérus, prostate, appareil respiratoire) la responsabilité de la métaplasie : celles-ci possèdent en effet, comme celles de l'épiderme, des fibrilles intra-cellulaires mises en évidence par l'argentation (méthode de DEL RIO HORTEGA). Ce serait ces éléments, qui, par leur développement exclusif, donneraient naissance aux métaplasies malpighiennes.

Cette conception classique avait un corollaire d'importance capitale :

le cancer métaplasique, nous l'avons vu, permit d'identifier la métaplasie malpighienne, qui, pensait-on, précédait son apparition. Ainsi, devait-on évoquer la possibilité d'une transformation maligne, devant toute métaplasie. Celle-ci était un véritable état pré-néoplasique.

Dans les bronches, MENETRIER (135) pouvait écrire qu' "elle marque vraisemblablement le premier stade des transformations cellulaires dont le cancer sera l'aboutissant". Même les métaplasies des bronchopneumonies étaient accusées d'un potentiel malin, (ASKANAZY - 6 : SIEGMUND - 186).

Dans les autres organes, également, la "régénération atypique" pouvait dépasser son but, étant ainsi à l'origine de cancers métaplasiques. Partout, l'inflammation chronique, par l'intermédiaire de la métaplasie malpighienne, devint le premier facteur de la carcinogénèse.

Ceci, dans une certaine mesure, était confirmé par l'expérimentation : les installations de goudron endo-bronchique déclanchaient simultanément la transformation épithéliale et le carcinome.

Au cours de cette étude seront envisagées les acquisitions nouvelles et quelque peu différentes au sujet de cette métaplasie malpighienne bronchique. Elles relèvent, en partie, de l'amélioration des conditions de prélèvement, grâce au développement de la chirurgie thoracique et de l'endoscopie. On peut ainsi, par une fixation précoce, obtenir de meilleurs renseignements qu'au cours d'études nécropsiques, et ceci dans des conditions plus variées.

Nous pouvons déjà, cependant, évoquer les circonstances multiples, qui, en pathologie générale, président à l'apparition de nombreuses métaplasies malpighiennes :

- C'est tout d'abord l'avitaminose A, dont les travaux de WOLBACH et HOWE (216), de GOLDBLATT et BENISHEK (74) ont montré les propriétés métaplasiantes.
- De nombreux auteurs soulignent l'influence de facteurs hormonaux lors des métaplasies thyroïdiennes (BULLOCK - HUMMER et KAHLER - 25).
- La sénescence, avec ses perturbations biologiques complexes est considérée par certains comme le facteur essentiel de métaplasies pancréatiques (KORPASSY - 111) ou trachéales (SIMMONDS - 187).
- Surtout, on connaît, depuis les travaux de LACASAGNE et VILLELA les transformations malpighiennes de l'appareil génital grâce aux oestrogènes ; elles sont d'observation courante lors de la thérapeutique oestrogénique, au voisinage des cancers prostatiques (MOORE et MAC LELLAN - 143 : NANSON - 149 : GOUYGOU - 76).

On verra les incidences de ces étiologies diverses dans le cadre de la métaplasie bronchique. Mais, d'ores et déjà, elles permettent de distraire cette transformation épithéliale, des cadres trop étroits que lui avaient assignés les classiques. Il ne s'agit plus, en effet, d'une lésion autonome, si l'on en croit les données pathologiques générales, mais d'une réaction épithéliale soumise à des influences diverses, dont dépend sa destinée.

MATERILE et METHODES D'ETUDE

Nos investigations, vis-à-vis de la métaplasie malpighienne des bronches ont porté sur une documentation variée ; la plus grande partie provient des pièces d'exérèse mises à ^{notre} disposition à l'Hospice Paul Brousse, par notre Maître, le Professeur DELARUE.

Nous ne pouvons tenir compte, en effet, d'un nombre important de poumons d'autopsies (70) : faites, pour la plupart, vingt quatre heures après la mort, nos vérifications anatomiques ne nous ont fourni aucun élément précis concernant l'épithélium bronchique ; celui-ci est le plus souvent desquamé ou très altéré, ne permettant qu'une interprétation incertaine ; nombre de bronchorrhées et de bronchopneumonies chez les vieillards échappent ainsi à nos recherches.

Les pièces d'exérèse chirurgicale nous ont apporté, par contre, les éléments nécessaires à une étude approfondie. Elles provenaient de pneumonectomies ou d'exérèses lobaires et segmentaires.

Ces pièces concernaient une pathologie variée :

- Un grand nombre de cancers bronchiques primitifs de différents types histologiques et de poumons tuberculeux (sténose bronchique, poumon "détruit", tuberculome).
- Les dilatations bronchiques furent systématiquement étudiées ; elles étaient, dans certains cas, secondaires aux étiologies précédentes ; 46 pièces de broncheectasies secondaires à une tuberculose pulmonaire et 42 en aval d'une sténose furent ainsi examinées.

Dans d'autres cas, il s'agissait de broncheectasies primitives (66 cas) (1).

- Notre documentation comporte en outre 40 abcès pulmonaires ; une étude complète en fut faite, tant des altérations parenchymateuses que des bronches afférentes ; dans deux cas, il s'agissait d'abcès gangréneux, avec multiples cavités noyées au sein d'une sclérose diffuse et extensive (2).
- Enfin, nous avons pu examiner 21 poumons silicotiques (3).

Toutes ces pièces d'exérèse furent fixées de façon suffisamment prolongée (formol à 20 %) ; en outre, l'injection de formol dans les bronches a contribué à la bonne conservation des muqueuses des voies aériennes.

(1) : documents dus à l'obligeance de R. ABELANET.

(2) : documents dus à l'obligeance du Docteur PAILLAS.

(3) : documents dus à l'obligeance du Docteur SORS.

La dissection fut faite selon le plan bronchique : ceci nous a permis de noter les altérations bronchiques dominantes, de les situer, d'orienter et au besoin multiplier les prélèvements ; parfois, l'aspect verruqueux ou plus finement granité de la muqueuse nous a permis de suspecter la métaplasie malpighienne et d'établir de façon très précise ses connexions.

Les prélèvements en vue d'une étude histologique furent faits au niveau des grosses bronches et du parenchyme. Leur nombre, variable, dépendait des données étiologiques et des constatations macroscopiques :

- Prélèvements étagés dans une bronche de drainage cavitaire.
- Multiples prélèvements au voisinage d'un cancer bronchique.

Notre matériel d'étude comporte également de nombreuses biopsies bronchiques :

Nous avons pu ainsi identifier la métaplasie malpighienne dans une quarantaine de fragments présentant les avantages d'une excellente fixation, sans altérations anatomiques secondaires (4). Ces documents avaient trait à une pathologie bien souvent différente de celle des exérèses chirurgicales :

- Si nous rencontrons là un certain nombre de cancers bronchiques,
- Nombre d'éléments, pourtant, concernent des bronchopneumopathies chroniques, dont l'expression clinique est atténuée (bronchite chronique, bronchite asthmatique).

Une partie de notre étude a comporté l'examen des sécrétions bronchiques, soit dans l'expectoration, soit dans le liquide d'aspiration pratiquée lors d'examen bronchoscopiques ; cette dernière méthode nous a permis d'éviter les causes d'erreur dues aux desquamations malpighiennes d'origine rhino-pharyngée.

L'étude microscopique de telles sécrétions fut faite soit par frottis, avec fixation immédiate dans le mélange alcool-ether, soit au moyen d'inclusion du culot de centrifugation dans la paraffine. Nous avons utilisé les colorations habituelles par l'hématéine-éosine et plus accessoirement la méthode de PAPANICOLAOU.

Nous avons eu recours à l'expérimentation, afin de préciser les conditions d'apparition des métaplasies de la muqueuse bronchique.

Nous ne pouvons malheureusement tenir compte d'une série d'expériences de carence vitaminique A que nous avons faites chez les rats. Le régime était celui préconisé par SCHMIDT pour obtenir une telle avitaminose chez cet animal.

Nous n'avons constaté aucun stigmate de carence véritable, après deux mois de régime ; la croissance pondérale était conservée chez les jeunes animaux ; l'étude histologique des épithéliums n'a pas révélé les modifications qu'il est habituel de rencontrer dans de tels cas.

(4) : documents dus à l'obligeance des Docteurs ROUEAU et SORS.

() : documents dus à l'obligeance des Docteurs ROUEAU et SORS.

La constance des résultats des autres expérimentateurs dans ce domaine nous incline à attribuer notre échec à de mauvaises conditions techniques.

Nous avons, d'autre part, avec la collaboration de P. HAUTE-
FEUILLE entrepris des études expérimentales concernant les exclusions vasculaires (artères pulmonaires et artères bronchiques) chez le chien la suppression de la circulation bronchique dans le lobe moyen était réalisée par grattage de la péri-bronche, ce qui nous a permis d'obtenir des métaplasies bronchiques d'apparition particulièrement précoce ; nous devons signaler toutefois que l'exclusion circulatoire de l'artère bronchique n'a pu être qu'incomplète (fait que nous avons pu vérifier par les injections de minium-gélatine dans l'aorte) ; par contre, l'attribution nerveuse était considérable dans notre technique expérimentale.

Ces métaplasies expérimentales soulignent nettement certaines influences neuro-vasculaires à l'origine de transformations de la muqueuse bronchique ; nous y reviendrons ultérieurement.

Nous n'avons pas fait mention de certains animaux, qui sont actuellement en cours d'étude : ils permettront, par une durée de survie plus grande, d'établir l'évolution ultérieure et la réversibilité éventuelle des métaplasies que nous avons obtenues.

L'étude histologique des prélèvements que nous ont fourni ainsi les circonstances pathologiques variées et l'expérimentation a été précisée dans toute la mesure du possible ; du fait des transformations métaplasiques, souvent parcellaires et de faible dimension, nous avons multiplié les étalements ; ainsi, avons-nous pu saisir souvent l'apparition brutale, sans transition, d'une métaplasie dans une muqueuse, ailleurs normale ou en état d'hypercrinie.

Outre la coloration usuelle de l'hématéine-éosine-safran, nous avons utilisé différentes méthodes indispensables pour apprécier les modifications des muqueuses métaplasiques.

L'hématoxyline phospho-tungstique de Mallory nous a permis une étude fine des éléments cellulaires malpighiens (noyaux, nucléoles, ponts d'union inter-cellulaires) ; elle était également d'un grand intérêt dans l'identification des altérations conjonctives sous-jacentes à l'épithélium.

Ces dernières modifications étaient de même identifiées par le trichrome de Masson.

- La vitrée sous-épithéliale fut étudiée grâce à la méthode de Vilder qui nous a fourni, par ailleurs, des précisions concernant la topographie et la densité des fibres réticuliniques pré-collagènes dans ces muqueuses, pour la plupart en état d'inflammation subaiguë ou chronique.
- La coloration de Hotschkiss-Mac Manus nous a apporté des notions relatives à la densité des mucopolysaccharides dans la vitrée, ceci par comparaison avec d'autres transformations de la muqueuse, notamment les hypersécrétions épithéliales.
- Cette méthode, ainsi d'ailleurs que celle du mucicarmin de Mayer, mettait en évidence les hypercrinies de l'épithélium bronchique et des acini glandulaires ; elle identifiait seule parfois des éléments mucipares à la surface d'une structure métaplasique (épithéliale "de transition").

- Toutes ces colorations ont révélé enfin les éventuelles altérations des constituants de la paroi bronchique (muscles, cartilages, adventices). L'étude des fibres élastiques fut faite systématiquement par l'orcéine.

Ces différentes techniques histologiques nous ont fourni ainsi une physionomie très précise des muqueuses bronchiques métaplasiques et des altérations qui leur sont associées.

Cette morphologie était complétée parfois par les résultats des injections vasculaires (minium-gélatine), dont l'identification sur les coupes histologiques est aisée.

C'est grâce à ces éléments, tirés de circonstances pathologiques variées ou de l'expérimentation, que nous avons pu, ainsi, entreprendre l'étude de la métaplasie malpighienne des bronches et tenter d'en préciser la signification.

METAPLASIE MALPIGHIENNE - STRUCTURE HISTOLOGIQUE

La métaplasie malpighienne des bronches constitue un flot de structure abérrante, au milieu de l'épithélium cylindrique cilié, qui représente le revêtement bronchique normal.

On doit tout d'abord éliminer deux autres circonstances, où l'on rencontre une telle aborration malpighienne : ce sont, tout d'abord les dysembryoplasies, qui n'entreraient pas dans le cadre de la métaplasie : elles sont rares, nous l'avons vu, et rencontrées chez l'enfant.

C'est, en outre, ce qui est souvent considéré comme une migration de l'épiderme par l'intermédiaire d'une fistule, telle une trachéotomie : "c'est une substitution alors d'un véritable épiderme cutané au revêtement cylindrique trachéal (ou bronchique) détruit par un processus ulcéreux" MENETRIER (135).

ROUSSY et OBERLING (179) écrivent : "il est évident que la présence d'un flot malpighien n'est pas une preuve d'un processus métaplasique ... Nous admettons par contre l'existence d'un tel processus lorsque l'apparition du tissu malpighien s'observe avec une certaine fréquence dans des conditions étiologiques identiques, et surtout lorsque la présence de formes intermédiaires permet, en quelque sorte, de suivre l'évolution du changement structural ; encore faut-il pouvoir, pour des raisons topographiques, exclure l'immigration d'un épithélium malpighien de voisinage".

L'épithélium métaplasique se constitue souvent dans les grosses bronches (bronches souches, lobaires et segmentaires) ; on peut l'observer toutefois dans les petites bronches cartilagineuses. Il est rare qu'il occupe de larges surfaces de la muqueuse bronchique, qui apparaît macroscopiquement granuleuse et blanchâtre, voire végétante.

La plupart du temps, cependant, les petits flots métaplasiques n'apparaissent qu'à l'examen microscopique ; ils sont intriqués avec d'autres altérations de la muqueuse bronchique, qui les masquent et constituent l'essentiel de l'aspect macroscopique :

- Bronchite congestive, avec une muqueuse oédématisée partiellement ulcérée avec dépôts fibrineux et purulents.

- Hypersécrétion bronchique, où les transformations métaplasiques minimes sont noyées dans les amas de mucus.

- Tumeur bronchique, avec ses altérations nécrobiotiques, où la métaplasie n'est que très accessoire.

Du point de vue histologique, la transformation malpighienne apparaît dans des conditions variables :

- tantôt, elles constituent le seul revêtement épithélial d'une bronche par ailleurs modifiée par des réactions inflammatoires,
- tantôt, des altérations de type différent de l'épithélium de surface lui sont contiguës : épithélium polystratifié en métaplasie mucipare, ou atrophique, à cellules cubiques ou aplaties.

Elle est constituée d'un nombre variable de couches cellulaires (six à douze en moyenne). Ces cellules, comme dans tout revêtement malpighien, appartiennent à trois types morphologiques :

- les unes sont cubiques ; leur cytoplasme est fortement basophile et leur noyau foncé et dense ; elles possèderaient des filaments d'HERXHEIMER, intra-cellulaires (GRICOUROFF - 79).
- Un autre type est représenté par des cellules volontiers polygonales, à cytoplasme moins basophile ; leur noyau est clair et vésiculeux, avec un ou deux nucléoles bien visibles. Les ponts d'union inter-cellulaires sont nets (contraste de phase, hématoxyline phospho-tungstique de Mallory).
- Un dernier type, enfin, est représenté par des cellules aplaties, superficielles, où la kératinisation est parfois observée ; il s'agit d'ailleurs d'une parakératose, sans intervention des granulations d'éléidine.

Il s'agit, en somme, d'un épithélium malpighien, dont la différenciation reste toutefois grossière et la maturation imparfaite.

Le groupement différent de ces éléments cellulaires est d'ailleurs la règle et aboutit à plusieurs aspects de la métaplasie :

- tantôt prédominent les cellules à noyau sombre, les ponts d'union inter-cellulaires sont rares, la kératinisation est exceptionnelle. Les mitoses y seraient constatées rarement (métaplasie "dormante" de WELLER (209)),
- tantôt les éléments polygonaux, avec points inter-cellulaires et noyaux clairs, constituent la majeure partie des strates cellulaires. Ces formes évoluent plus souvent vers la parakératose de surface, ou les kératinisations monocellulaires isolées. Les mitoses y seraient plus fréquentes (métaplasie "proliférative" de WELLER),
- tantôt, enfin, il s'agit d'un épithélium dit "de transition", où la prolifération néoplasique, par une véritable "substitution", refoule vers la lumière bronchique ou les cavités glandulaires, l'épithélium préexistant ; la coloration de Hotschkiss et celle du mucicarmine de Mayer permettent encore d'identifier en surface la muco-sécrétion épithéliale.
- Il n'est pas rare enfin d'observer les aspects atypiques, que l'exocytose de l'inflammation conjonctive sous-jacente rend difficiles à interpréter.
- Nous avons rencontré de façon exceptionnelle un type "paramalpighien" (HUGUENIN - 95) stratifié avec cellules polyédriques puis aplaties sans filaments d'union ; cette morphologie serait voisine de celle des épithéliums excréto-urinaires.

Une telle transformation néoplasique atteint surtout l'épithélium de revêtement bronchique de même que les canaux excréteurs des glandes, dans la partie terminale de leur trajet.

Les glandes sont beaucoup plus rarement atteintes ; dans ces cas, on observe la même structure que dans les métaplasies de surface ; les ves-

tiges de l'ancien épithélium sécréteur sont fréquemment inclus dans la lumière glandulaire.

Ces métaplasies des glandes vont souvent de pair avec d'autres altérations dystrophiques des acini voisins ; il s'agit surtout de métamorphose, avec aplatissement des cellules glandulaires, dont le pouvoir de sécrétion disparaît.

La coexistence fréquente d'une métaplasie épithéliale de surface et de l'intégrité des acini glandulaires s'explique, dans une certaine mesure, par la situation profonde de ces dernières formations :

- tantôt noyées dans l'inflammation diffuse scléreuse et matitante de la paroi, elles peuvent se différencier, se kystiser ou disparaître,
- tantôt, au contraire, la réaction inflammatoire prédomine en surface, dans le chorion sous-épithélial : les glandes sont alors épargnées ; seul l'épithélium bronchique entre en métaplasie.

L'épithélium superficiel et les glandes sont séparés du tissu conjonctif par une vitree, dont nous avons étudié la structure par la coloration de Hotschkiss - Mac Manus et la méthode Vilder, ainsi que par la coloration trichronique de Masson.

Dans la plupart des cas, cette vitree est épaisse, notamment en cas de métaplasie, dont les cellules ont un noyau sombre, (métaplasie "dormante" de WELLER - 209). Sa texture est homogène, collagène ou hyaline ; les fibres réticuliniques, parfois très denses semblent précéder cette transformation. La coloration de Hotschkiss est faiblement positive, comme elle l'est habituellement dans les scléroses hyalines ; elle ne témoigne pas d'un accroissement des mucopolysaccharides.

Sous la vitree, on constate avec une très grande fréquence, une région oedémateuse, sans affinité tinctoriale particulière, qui souligne la morphologie de la transition épithélio-conjunctive.

Dans d'autres cas (abcès épithélialisés, certaines bronchites subaiguës, avec granulome très inflammatoire), le dessin de la vitree reste peu accentué ; une trame réticulinique fine marque seule la transition entre l'épithélium et le chorion. Ce dernier est infiltré d'éléments inflammatoires, jusqu'au contact de la basale ; il s'agit le plus souvent ici de métaplasie à cellules claires, type métaplasie "proliferative" de WELLER.

Ainsi, ces modifications sont bien différentes de celles observées au cours des états d'hypersécrétion bronchique, où les basales de l'épithélium et des glandes, fortement Hotschkiss positives, présentent un accroissement incontestable des mucopolysaccharides.

Toute modification des revêtements épithéliaux correspond à des transformations de leur chorion ; une telle synergie domine les transformations malpighiennes de l'épithélium bronchique ; quelle que soit leur morphologie, le tissu conjonctif sous-épithélial est toujours anormal : si l'inflammation chronique, avec sclérose collagène dense, réalise l'aspect le plus fréquent, il n'en est cependant pas toujours ainsi ;

- telle, la réaction inflammatoire subaiguë, à prédominance lymphocytaire, infiltrats cellulaires sous épithéliaux et oedème discret, qui caractérise certaines bronchites,
- tels les phénomènes exsudatifs et diapédétiques, observés au cours de bronchites aiguës ou de bronchopneumonies ; le chorion et souvent même la sous-muqueuse sont considérablement oedématisés, avec nombreux vaisseaux congestifs et diapédèse leucocytaire massive. C'est à la place d'un épithélium largement nécrosé et desquamé que s'installe très précocement la métaplasie,
- il n'est pas rare enfin d'identifier un épithélium malpighien tapissant le granulome très polymorphe et vasculaire d'un abcès détergé ou d'une caverne.

Quoique très variées, ces réactions inflammatoires du chorion sont constantes ; c'est l'ensemble des transformations épithéliales et conjonctives qui constituent à proprement parler la métaplasie.

Nous pensons même, comme WITTEKING et STRUDER (214) qu'il y a une certaine relation entre le type de l'épithélium métaplasique et l'aspect du chorion sous-jacent.

- si le chorion est infiltré de cellules inflammatoires, ou s'il s'agit d'un granulome très vasculaire, la structure métaplasique est généralement bien différenciée, avec prédominance de cellules à noyau clair et parfois même, maturation para-kératosique,
 - au contraire, lorsque domine la sclérose collagène, il s'agit plutôt d'une métaplasie à cellules sombres ou d'un épithélium de "transition" la vitrée ici est souvent très épaisse.
- Toutefois, il ne s'agit là que d'un schéma qui souffre de nombreuses exceptions.

Nous n'avons pas retrouvé dans les autres éléments de la structure bronchique, d'altérations dont les rapports avec la métaplasie soient constants :

- les tuniques élastiques peuvent être hypertrophiées, notamment l'arnature interne (bronchite hypertrophique d'origine asthmatique). Plus fréquemment, les lames élastiques sont refoulées vers la musculuse par l'oedème du chorion ou dissociées par la sclérose,
- les couches musculaires peuvent être dissociées par l'oedème ou disparaître dans des involutions scléreuses de la bronche,
- la sous-muqueuse participe à la réaction inflammatoire, mais de façon beaucoup plus discrète que le chorion,
- le cartilage n'est qu'exceptionnellement altéré (sténoses inflammatoires, en particulier tuberculeuses),
- la péri-bronche est le siège de modifications inconstantes, en fonction, là encore, des étiologies particulières de la métaplasie (sclérose des ganglions nerveux, modifications circulatoires et présence de segments d'arrêt).

La métaplasie malpighienne peut elle atteindre les alvéoles pulmonaires ?

De tels aspects sont décrits par STOUT et SCHLIDTMANN ainsi que GUNKEL ; nous ne les avons pas rencontrés. Il s'agirait d'une prolifération malpighienne, à point de départ bronchiolaire, s'étendant dans les alvéoles. Il nous semble, cependant, à la lumière des travaux expérimentaux sur l'infarctus du chien, que de tels aspects malpighiens sont plutôt le fait de transformations métaplasiques des glandes ; celles-ci siègent souvent à distance de la lumière bronchique, débordant dans l'adventice et pouvant paraître intra-parenchymateuses.

Nous mentionnerons, pour terminer cette étude histologique, certaines réactions histo-chimiques particulières : la réaction de CHEVRE-MONT - FREDERICQ nous a permis d'y caractériser l'absence de radicaux sulfhydryles dans les couches superficielles, comme il est habituel dans les épithéliums malpighiens normaux. Nous n'avons pas, par contre, l'expérience de la réaction de BARGER - COMORI, proposée par BERN (15) pour identifier les phosphatases dans les cellules basales ; cet auteur l'a utilisée dans les métaplasies prostatiques, où la présence de phosphatases alcalines lui permettrait d'éliminer les proliférations tumorales.

Ainsi peut-on caractériser la métaplasie malpighienne bronchique, du point de vue morphologique. C'est une transformation non seulement de l'épithélium, mais de toute la muqueuse. La modification épithéliale fait donc partie d'un "tout" pluri-tissulaire, dont nous allons envisager les circonstances d'apparition.

ETIOLOGIE DES METAPLASIES MALPIGHIENNES

Les caractères généraux de la métaplasie malpighienne s'observent évidemment dans des circonstances variables, en particulier dans les affections bronchopulmonaires chroniques.

On ne peut admettre pourtant, comme les classiques, une relation absolue entre métaplasie et inflammation chronique, quelle qu'en soit la nature.

Ces transformations épithéliales sont rares en certaines circonstances, voire exceptionnelles.

Selon les étiologies, les localisations sont variables ; certains aspects sont plus électivement observés dans certaines conditions.

En nous appuyant sur nos documents, nous nous sommes attachés à l'étude des bronches et des transformations métaplasiques éventuelles de leur muqueuse, lors de pneumopathies chroniques diverses :

- Bronchite chronique,
- Dilatation des bronches,
- Tuberculose bronchopulmonaire,
- Silicose et autres pneumoconioses,
- Abscès pulmonaires chroniques.

Nous verrons également, dans ce cadre, les métaplasies après irritation endo-bronchique expérimentale. Elles se rapprochent, en effet, de deux circonstances pathologiques :

- le corps étranger endo-bronchique,
- et - l'hypothétique irritation par la fumée de tabac.

Les inflammations bronchiques aiguës peuvent être à l'origine des métaplasies ; aussi, étudierons-nous également :

- les bronchites aiguës,
- les bronchopneumonies.

Les données expérimentales de l'avitaminose A seront aussi envisagées ; elles s'apparentent en effet à ces circonstances pathologiques.

Enfin, nos constatations dans les infarctus expérimentaux permettront de préciser, dans une certaine mesure, le mécanisme physio-pathologique de ces métaplasies bronchiques.

C'est après l'étude de ces multiples circonstances d'apparition de la métaplasie malpighienne, que nous en verrons le pronostic et les rapports avec le cancer bronchique.

LES BRONCHITES CHRONIQUES,

ont, depuis MENETRIER, la réputation de donner fréquemment naissance aux métaplasies malpighiennes.

La tuberculose bronchique étant envisagée à part, leur étiologie relève soit d'une sclérose systématisée broncho-pulmonaire, soit d'une origine rhino-pharyngée (l'inflammation bronchique étant déterminée par infection canaliculaire descendante - FLORAND FRANCOIS - H. FLURIN (64) - ou par mécanisme réflexe - R. FLURIN (66) soit de la maladie asthmatique enfin, qui, pour certains (TURIAT et MARLAND - 200) y tient une place prépondérante.

Les altérations bronchiques sont essentiellement différentes suivant le niveau de l'arbre respiratoire, comme le soulignent BAILLET et CARLOTTI (9), BROUET et CHRETIEN (22).

L'inflammation, au niveau des bronchioles, détruit l'épithélium, quelque type qu'elle réalise (LAURENT - 117).

- Les lésions hypertrophiques, avec infiltration cellulaire polymorphe de la paroi et péri-bronchite.
- Lésions atrophiques, avec régression des structures myo-élastiques.
- Granulome obstructif enfin, conduisant à la bronchiolite oblitérante.

C'est donc au niveau des bronches de gros et moyen calibre que les métaplasies sont observées avec la plus grande fréquence. Les bronchites y revêtent deux types principaux :

- Celui de la bronchite hyperplasique, avec hypertrophie des formations élastiques et musculaires, hyperplasie considérable des glandes à prédominance muqueuse. L'épithélium de surface est composé de cellules de type respiratoire, cylindriques, où prédominent les éléments mucipares caliciformes.

On peut rattacher à cette forme la pachy-bronchite de FAVRE (56). Ces différents aspects ne comportent donc, en principe, aucune transformation malpighienne de l'épithélium de surface ; BROUET et CHRETIEN (22) cependant, considèrent la métaplasie comme l'anomalie la plus fréquente rencontrée au cours des bronchites. C'est également l'opinion de SOKOLOV (189), qui l'estime très fréquente au cours de ces bronchites hypertrophiques ; la pachy-bronchite de FAVRE, elle-même, possède au fond des cryptes de la muqueuse des îlots malpighiens (AUMEUNIER - 8).

- La bronchite atrophique succède à l'aspect précédent ; les infiltrats inflammatoires et la sclérose ont mutilé l'architecture bronchique ; les faisceaux musculaires sont dissociés, les trousseaux élastiques internes désorganisés, tandis que les glandes subissent elles-mêmes les conséquences de l'inflammation.

On constate souvent une atrophie glandulaire, avec disparition des acini au sein de la sclérose. Certaines glandes,

parfois subissent une distension kystique, avec aplatissement des cellules sécrétrices et accumulation de mucus. L'épithélium de surface est très fréquemment en métaplasie malpighienne ; il repose sur une vitrée épaissie et hyaline et sur un chorion très inflammatoire, avec infiltrats lymphocytaires et sclérose.

Ainsi, deux aspects sont-ils réalisés dans ces bronchites chroniques,

- l'un, avec hypercrinie épithéliale glandulaire,
- l'autre, avec métaplasie malpighienne de surface et atrophie des glandes bronchiques.

Les formes de transition, les plus fréquentes, montrent deux modalités de transformation néoplasique du revêtement :

- parfois, la métaplasie est l'un des derniers caractères de l'atrophie bronchique : inflammation et sclérose progressent à partir de la péri-bronche, atteignant les différentes parties de la paroi de dehors en dedans. C'est le cas, surtout, de sténoses inflammatoires, en particulier asthmatiques ou l'hyperplasie musculo-élastique persistante paraît représenter un test assez spécifique en faveur de cette étiologie. (SORS et ROUJEAU - 190).
- Le plus souvent, la transformation malpighienne est précoce. Elle s'associe dès lors à tous les éléments de la bronchite hypertrophique (hypertrophie des trousseaux élastiques et musculaires, hypercrinie glandulaire). L'aspect vallonné de l'épithélium rappelle d'ailleurs celui de la bronchite hypertrophique. Ce sont ces modifications épithéliales, qui seraient responsables, pour BROUET et CHRETIEN (22), des troubles d'excrétion du mucus endo-bronchique, par défaut d'épithélium oilié ; il en résulterait également des stagnations glandulaires (intra glandulaires), avec distension kystique des acini.

Quelle que soit la précocité des modifications épithéliales, celles-ci ont une morphologie assez uniforme :

- La métaplasie est du type transitionnel ou à cellules sombres, peu natures, les ponts inter-cellulaires y sont rarement observés. Elle s'étend parfois aux canaux excréteurs des glandes.
- La vitrée est épaissie et hyaline.
- Le chorion est plus polymorphe ; le plus souvent scléreux, parsemé d'infiltrats lymphocytaires sous-épithéliaux, ailleurs fibro-angiomateux, avec vascularisation très développée au sein de la sclérose. Des flaques d'œdème, observées parfois rendraient compte, pour BROUET et CHRETIEN, de la "perte de fonction d'élimination de l'épithélium".
- Les glandes n'évoluent qu'exceptionnellement vers la transformation néoplasique.

Ainsi, "c'est cet état inflammatoire permanent et les modifications trophiques résultant de la sclérose du chorion, qui paraissent bien

commander l'état néoplasique de l'épithélium" (BROUET et CHRETIEN).

L'étude des bronchites nous a conduits à examiner les rapports de la néoplasie avec l'asthme d'une part et les sténoses bronchiques d'autre part.

- En dehors de la bronchite asthmatique et de l'asthme intriqué dont nous venons de voir les caractères, l'asthme bronchique avec crises paroxystiques ne s'accompagne en aucun cas de néoplasie épidermoïde. Les différentes études histologiques en témoignent, notamment les travaux du Professeur DELARUE, avec BRULE et HILLEMANT ; de CORNIL, PAYAN et CHARPIN (29), de RIOPELLE (171).

Lors de la crise paroxystique, au cours des asthmes mortels en particulier, le revêtement bronchique subit une transformation mucipare massive et desquame dans la lumière bronchique ; les glandes sont en hypersecretion active, la vitrée sous-épithéliale est épaissie et hyaline ; la muqueuse est considérablement oedématisée, avec infiltrats cellulaires, où prédominent les éosinophiles.

Ainsi, les phénomènes neuro-végétatifs, entraînant, d'une part, l'oedème de la muqueuse, avec hypersecretion glandulaire, d'autre part le spasme musculaire des bronchioles, n'aboutissent jamais aux néoplasies épidermoïdes. Il est nécessaire, pour cela, qu'intervienne la pérennité de l'inflammation, conduisant à la suppuration endo-bronchique et à la bronchite chronique, en même temps qu'à la néoplasie.

- Les sténoses inflammatoires non tuberculeuses, ne diffèrent en réalité des bronchites atrophiques que par l'intensité du processus de sclérose péri-bronchique ; dans le reste de sa structure, la bronche ne présente que la morphologie d'une bronchite atrophique, de degré d'ailleurs très accentué ; les glandes sont en distension kystique ou en voie de disparition, tandis que l'épithélium de surface est en néoplasie malpighienne.

Ces sténoses, en dehors d'un corps étranger, d'une rupture bronchique, sont souvent d'origine asthmatique ; certaines, chez l'enfant, secondaires à des adénites péri-bronchiques, sont encore d'étiologie indéterminée : l'origine tuberculeuse de ces adénites n'ayant pu encore être démontrée (DEBRE, THIEFFHY et BRISSAUD - 32).

AU COURS DES DILATATIONS DES BRONCHES,

les altérations polymorphes, qui intéressent le revêtement épithélial, comportent la possibilité de néoplasie malpighienne ; les travaux de HUTINEL (97), LETULLE et NATAN-LARRIER (121), ASCHNER (5) et LILIENTHAL (126) en font foi ; de même, ceux de OGILVIE (159), ERB (52), LEELANDER et DAVIDSON (118), RENAULT (168), WHITWELL (210), BROUET et CHRETIEN (22).

La fréquence de telles transformations épithéliales est d'ailleurs diversement jugée ainsi que sa localisation et ses conditions de survenue.

(DELARUE-BRULE-HILLEMANT - 23)

Il est tout d'abord nécessaire de définir de façon sommaire, l'entité bronchectasique et de préciser les altérations inflammatoires et dystrophiques, voire circulatoires, qui la constituent :

- on distingue, macroscopiquement les bronchectasies cylindriques sacculaires et cylindro-sacculaires, anpullaires,
- selon l'épaisseur de la paroi, elles sont tantôt à paroi mince, tantôt épaisse,
- il s'agit d'une affection "autant pulmonaire que bronchique". "Elle frappe l'ensemble d'un organite pulmonaire" DELARUE (34). L'atélectasie ou l'emphysème, qui l'accompagnent, constituent une modalité réactionnelle parenchymateuse associée qui n'est pas le fait déterminant dans la distension de la bronche (comme le pensent OGILVIE, MINET, LINGUETTE, GRAUX et GOUDEMAND - 139). "Le lobe rétracté ne semble pas soumis à des forces divergentes assez importantes pour faire céder la structure bronchique" (POLICARD et GALT - 166),
- l'ectasie siège, ainsi, à des étages variables : elle peut intéresser les petites et les grosses bronches, de même que les bronchioles (LOESCHKE - 130) ; la bronchiolite oblitérante, envisagée par DUPREZ (47) comme facteur déterminant, n'a pas la constance d'un agent étiologique véritable et nombre de bronchectasies possèdent comme cul de sac le lobule pulmonaire, qui participe à leur constitution (DELARUE - 34).
- Les différents aspects des bronchectasies semblent les différentes étapes d'un même processus pathologique : la maladie évolue par poussées résolutives et itératives ; en période d'activité sécrétoire, le chorion, comme le souligne le Professeur DELARUE, "est le siège d'une congestion si intense que la paroi prend un aspect véritablement angiomateux ; les glandes des bronches, cartilagineuses s'hypertrophient et vont jusqu'à constituer de véritables adénomes". Quant à l'épithélium de surface, il est soit en état d'hypersécrétion, soit desquamé, laissant place à une véritable polypose inflammatoire saillante dans la lumière bronchique (JACKSON - 98 ; WHITEWELL - 210).

Ainsi, "la bordure des bronches dilatées est tantôt privée de revêtement épithélial, tantôt constituée de tous les éléments d'une muqueuse respiratoire de type normal, en état d'hypersécrétion, avec le plus souvent un aspect vallonné, villositaire même, où les bourgeons saillants réalisent de véritables polypes endo-bronchiques" (DELARUE - 34 bis).

- L'aboutissant de ce processus inflammatoire itératif est souvent une sclérose dense de la paroi bronchique, plus ou moins vascularisée ; les glandes se différencient et peuvent disparaître. Seul, l'épithélium de surface où prédominent les éléments mucipares rend compte de l'hypersécrétion, ainsi d'ailleurs que l'hypercrinie des autres secteurs de l'arbre bronchique (BROUET et CHRETIEN - 22).

Des perturbations aussi complexes entraînent-elles des modifications métaplasiques de l'épithélium de surface ?

La plupart des travaux en mentionnent : encore, leur fréquence est-elle discutée :

- PAGEL (160) et SIEGMUND (186) considèrent la métaplasie comme fréquente : WOMACK et GRAHAM (219) en trouvent dans trois cas sur neuf de bronchectasies "kystiques", ROBINSON (173) la constate également dans de nombreux cas.
- A l'opposé, P. RENAULT (168) ne voit jamais de transformations malpighiennes de l'épithélium de surface.
- WILLIS considère également que la métaplasie malpighienne est rare : "bien que la métaplasie malpighienne soit considérée comme fréquente, au cours des bronchectasies et des bronchites, il y a là cependant une erreur" écrit-il ; "si l'on excepte le carcinome, la métaplasie squameuse est rare au cours de la maladie bronchique humaine".

Ces divergences s'expliquent, pour une part, par la différence des critères utilisés par les auteurs, lorsqu'ils identifient la métaplasie malpighienne : WHITWELL (210) exige au minimum des ponts intercellulaires ; d'autres, avec ROBINSON (173), assimilent à la métaplasie, certains épithéliums pluristratifiés ou même simplement aplatis par la distension endo-bronchique.

Quoiqu'il en soit, l'opinion de WILLIS (211) nous semble justifiée, car nous avons rarement rencontré la métaplasie malpighienne dans nos documents de bronchectasies :

- nous l'avons trouvée huit fois sur soixante-six pièces d'exérèse de bronchectasies primitives.
- Dans quarante-six cas de bronchectasies secondaires à la tuberculose, nous l'avons observée deux fois ; 31 de ces dernières observations étaient des bronchectasies en aval d'une sténose,
- au cours du cancer bronchique, enfin, nous n'avons constaté aucune métaplasie à distance du cancer dans les bronchectasies : les bronches, au delà de la sténose, ont, par contre, un épithélium tantôt desquamé, tantôt en métaplasie mucipaire, ainsi que l'écrit J.P. MULLER (146). La transformation malpighienne, lorsqu'elle existe, siège au voisinage de la tumeur au niveau des gros troncs bronchiques, sans rapport direct avec les distensions périphériques.

La topographie de ces métaplasies malpighiennes corrobore, dans nos observations, les constatations de WHITWELL (210) : elles siègent au niveau des culs de sac, près de la portion distale. ROBINSON (173), par contre, les observe au niveau de la portion proximale de la bronchectasie, mais l'authenticité des transformations observées reste douteuse.

L'importance des territoires métaplasiques reste discrète dans la majorité des cas : il s'agit de quelques îlots disséminés dans un épithélium en hypercrinie sur une ou plusieurs bronches.

Parfois, au contraire, la surface entière de la bronchectasie est revêtue dans sa portion distale d'un épithélium malpighien ; dans les deux cas où cet aspect fut observé, la métaplasie était nature et parakératosique.

L'aspect de ces métaplasies est celui d'une maturation épidermoïde incomplète n'aboutissant qu'exceptionnellement à la maturation kératosique de surface : cellules à noyau sombre, sans anomalies nucléaires

ni mitoses nombreuses, avec ponts inter-cellulaires.

Elle est du type métaplasie "dormante" de WELLER.

Parfois, elle revêt le type "transitionnel", surmontée en surface par un épithélium cylindrique mucipare.

Il est exceptionnel d'observer le type à cellules claires, avec anomalies cellulaires et mitoses, type métaplasie "proliférative" de WELLER.

La basale de l'épithélium est, en général, épaissie, aspect non spécifique, que l'on rencontre également en regard de l'épithélium cylindrique voisin.

Les glandes sont dans un état variable :

- parfois, en hypersécrétion, avec canaux excréteurs souvent dilatés (DUPREZ - 47),
- ailleurs, elles subissent des transformations involutives, que nous avons envisagées plus haut.
- contrairement à SIEGMUND (186), nous n'avons jamais constaté d'altérations de type métaplasique dans leurs acini.

Si nous cherchons la substratum morphologique des transformations malpighiennes de surface, dans le type bronchectasique ou dans les modifications du chorion sous-épithélial, il nous paraît impossible de parvenir à des conclusions formelles :

- si WHITWELL (210) observe des éléments malpighiens dans les bronchectasies sacculaires, nous ne pouvons, par contre, que constater le grand polymorphisme du type bronchectasique propre à ces transformations de l'épithélium : trois bronchectasies étaient cylindriques, quatre ampullaires et une sacculaire,
- les altérations du chorion sont plus uniformes, par contre, puisque, comme ROBINSON (173) et WHITWELL (210), nous observons les métaplasies dans les bronches à parois épaisses, à chorion scléreux, où les perturbations circulatoires sont maxima. Il reste, toutefois, difficile d'expliquer par la simple étude morphologique, à la fois la rareté des métaplasies malpighiennes au cours des bronchectasies et les circonstances particulières, qui président à leur survenue.

Il n'existe pas cependant d'antagonisme formel entre métaplasie malpighienne et dilatation des bronches ; l'étiologie de cette dernière joue un rôle prépondérant et nous verrons, lors de l'avitaminose A expérimentale, la fréquence des bronchectasies à revêtement métaplasique (FLOREY, CARLTON et WELLS - 65), NISKANEN (150).

LES METAPLASIES AU COURS DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE ET BRONCHIQUE

sont d'observation fréquente (KITAMURA - 106 ; W.S. MILLER - 138) Encore faut-il distinguer la localisation du processus au niveau d'une cavité ou d'un tuberculome, au niveau d'une bronche distale ou d'une grosse bronche.

L'atteinte tuberculeuse des bronchioles, bien connue depuis les travaux de HUEBSCHMANN (93) conduit exceptionnellement à des transformations malpighiennes de l'épithélium ; la totalité de la tunique bronchique est intéressée par la nécrose caséuse, dans la plupart des cas. Il est exceptionnel, donc, que l'épithélium soit conservé ; parfois, pourtant, il subit une métaplasie mucipare, participant ainsi aux phénomènes d'hypersécrétion, communs au cours de toute tuberculose broncho-pulmonaire.

Cette bronchiolite caséuse aboutit rarement, même lors de son évolution régressive, à la restitution de la lumière bronchique et à l'apparition d'un épithélium métaplasique (MEDLAR - 134).

Par contre, au niveau des grosses bronches, (bronches lobaires ou bronches segmentaires) la tuberculisation s'accompagne de métaplasie avec une extrême fréquence ; CHRETIEN (27) l'observe dans le quart des pièces d'exérèse qu'il a étudiées.

- La topographie de l'atteinte bronchique tuberculeuse est en règle précise :

- Il est exceptionnel, en effet, qu'une tuberculose bronchique évolue sans lésions pulmonaires (AUERBACH - 7).
- Elle est en corrélation avec un foyer parenchymateux, et, caractéristique par sa diffusion, elle s'étend depuis ces foyers jusqu'à la bronche souche. La métaplasie malpighienne siège de préférence au niveau de la bronche de drainage et dans les bronches voisines. Il est à noter, pourtant, que les études sur la bronche de drainage cavitaire d'AMEUILLE, Melle DELHOMME et RAUST (2) n'en font pas mention ; les altérations cadavériques des poulmons utilisés par ces auteurs en sont l'explication vraisemblable.

- Il est rare d'observer des végétations granuleuses dès l'inspection macroscopique ; le plus souvent, on la constate lors de l'examen histologique ; la métaplasie atteint l'épithélium de surface, soit de façon diffuse, soit, le plus souvent, sous l'aspect d'îlots disséminés.

- Elle affecte, en général, la forme d'une métaplasie "dormante" de WELLER, à noyau sombre, et avec ébauche de maturation malpighienne. Parfois, se forment des saillies en profondeur, sous forme de véritables végétations papillaires ; les canaux excréteurs des bronches sont volontiers intéressés, mais les glandes elles-mêmes ne participent qu'exceptionnellement au processus de métaplasie.

- Aucun aspect morphologique particulier ne peut être relevé au contact de telles transformations malpighiennes :

l'épithélium bronchique voisin est tantôt normal, tantôt en métaplasie mucipare, tantôt atrophique et aplati ; la vitrée sous-épithéliale est fréquemment épaissie, comme dans les zones métaplasiques ; le cartilage et la péri-bronche ne présentent aucune altération notable ; quant aux autres éléments muraux, sous-muqueuse, système myo-élastique, ils ne sont intéressés qu'en fonction de l'importance des lésions spécifiques.

- L'atteinte tuberculeuse est évidente, dans la presque totalité des cas :

il s'agit, très souvent, de formations spécifiques, folliculaires ou caséo-folliculaires, situées électivement dans la région péri-glandulaire.

Le chorion sous-épithélial est parsemé d'infiltrats inflammatoires à prédominance lymphocytaire ; il est volontiers scléreux.

Les glandes, souvent en hypercrinie, sont ailleurs raréfiées, disparaissent dans l'infiltrat inflammatoire sclérogène qui les entoure.

On le voit, ces altérations sont proches de celles des bronchites banales, hypertrophiques et atrophiques.

- deux aspects plus rares de tuberculose bronchique peuvent s'associer à une métaplasie malpighienne :

l'un, largement caséux et délabrant, se rapproche de la tuberculose bronchiolaire : la transformation épithéliale peut être identifiée parfois au voisinage de la nécrose.

L'autre, congestif, est non spécifique : il y a ici oedème du chorion, congestion vasculaire, hypercrinie glandulaire ; c'est la morphologie habituelle des bronchites d'accompagnement ou mieux "synergiques" (DELARUE) dont la morphologie ne diffère en rien des bronchites banales.

Ainsi, la tuberculose "processus omnitissulaire" (DELARUE - 35) détermine, au niveau des bronches des altérations épithéliales "continues".

Les sténoses bronchiques tuberculeuses peuvent être divisées en trois groupes (GALY, BERARD, ROMAIN et TOURAINE - 71) :

- La sténose en diaphragme, très étroite,
- " " " virole,
- " " canaliculaire, enfin, qui intéresse un trajet bronchique sur une grande étendue.

La sténose canaliculaire, systématisée, est un type accentué de la bronchite tuberculeuse, que nous venons d'envisager. Seules diffèrent les altérations de l'armature cartilagineuse, qui, quelque discrètes, seraient constantes (SORS et ROUJEAU - 190). Par ailleurs, on assiste à une organisation fibreuse progressive, disloquant les éléments glandulaires et détruisant l'armature myo-élastique.

L'épithélium de surface, hyperplasique et mucipare, prend bientôt place, la structure malpighienne.

Nous ne discuterons pas ici l'origine d'une telle sténose ; est-elle le terme d'une endo-bronchite tuberculeuse (CHRETIEN - 27) ou reflète-t-elle la progression d'une sténose systématisée dans la péribronche (SORS et ROUJEAU - 190 ; STEINER - 193) ?

Les sténoses en diaphragme ou en virole répondent à deux aspects histologiques, qui ont en commun des modifications considérables de la tunique bronchique externe (cartilage disloqué ou subissant des dégénérescences diverses, sclérose diffuse de la péri-bronche parsemée d'ilots inflammatoires lymphocytaires) :

- l'un, cicatriciel, bouleverse complètement la paroi bronchique par une sclérose diffuse, qui détruit les éléments intra-muraux.

L'épithélium de surface est parfois, dans ces cas, en métaplasie malpighienne.

- l'autre, spécifiquement tuberculeux, précède le type cicatriciel. Les larges plages de nécrose détruisent ici, souvent l'épithélium.

Nous ne ferons que signaler les modifications épithéliales observées dans les ectasies bronchiques, afin de souligner seulement quelques traits particuliers à la tuberculose :

- ces dilatations bronchiques ont une topographie ventrale et basale, contrastant avec le siège des lésions tuberculeuses, à dominante apico-dorsale ; elles atteignent rarement la bronche de drainage, où l'on trouve bien plus souvent une bronchite ou une sténose canaliculaire,
- la structure histologique peut comporter des signes plus ou moins manifestes de tuberculisation, allant de larges plages de nécrose caséuse à la présence de quelques formations spécifiques discrètes dans le granulome de la paroi,
- l'épithélium de surface n'est qu'exceptionnellement métaplasique, ainsi que l'observe MEDLAR - 134, et, comme l'écrivait CHRETIEN (27), il "est mieux conservé, semble-t-il, que celui d'une bronche non tuberculeuse dilatée, à lésions égales".

Dans les cavernes tuberculeuses, la métaplasie épidermoïde peut participer au processus de transformation kystique.

Ce revêtement épithélial repose, après détersion du caséum, sur un granulose très vasculaire, pauvre en éléments spécifiques. Ici, la vitrée sous-épithéliale est très mince : les limites de l'épithélium et du conjonctif sont fréquemment d'appréciation difficile.

L'aspect est celui d'une métaplasie "proliférative" avec cellules polygonales, ponts inter-cellulaires, noyaux clairs avec mitoses fréquentes.

Les métaplasies malpighiennes tapissant une paroi cavitaire scléreuse nous ont paru plus rares.

L'épithélium métaplasique revêt parfois la surface entière de la cavité, qui, bien détergée, est parfaitement lisse ; ailleurs, c'est seulement un segment restreint d'une caverne, incomplètement détergée, qui subit la transformation malpighienne.

Les bronches, qui aboutissent à une telle caverne épithélialisée sont parfois oblitérées. Lorsqu'elles sont perméables, leur épithélium peut être métaplasique (MEDLAR - 134), mais ceci n'est pas la règle. L'origine bronchique de ces revêtements malpighiens est donc incertaine et un processus de "glissement" à partir de la bronche peut être éliminé dans la plupart des cas.

Ces transformations métaplasiques sont observées également dans les tuberculomes (BARIETY, DELARUE, PAILLAS - 10). On connaît la fréquence, en effet, des cavernes marginales, au cours de l'évolution

de tels foyers tuberculeux ; ces zones de liquéfaction partielle du caséum sont bordées par un granulome spécifique : lorsque la paroi est complètement détergée, même dans une région limitée, un revêtement épithélial peut apparaître soit cubique, soit aplati, soit, le plus souvent, en métaplasie malpighienne, avec ponts intercellulaires et kératine. Il est parfois possible de constater la continuité de ce revêtement avec une bronche de drainage, qui pénètre dans la cavité marginale.

Ainsi, les métaplasies malpighiennes sont dignes d'intérêt, lors des lésions diverses de la tuberculose pulmonaire, soit qu'elles accompagnent des altérations bronchiques de stade et d'importance divers, soit qu'intra-cavitaires, elles soulèvent des problèmes d'histogénèse difficile.

AU COURS DES DIFFERENTES VARIETES DE SILICOSE,

les transformations de l'épithélium bronchique de type malpighien métaplasique apparaissent avec une inégale fréquence.

On doit distinguer surtout la silico-anthracose commune et d'autres formes plus spéciales (asbestose, poussières radio-actives). Ceci nous conduira à anticiper quelque peu sur les rapports du cancer bronchique et de la métaplasie malpighienne.

Sur 21 cas de silico-anthracose, comportant de multiples prélèvements dans les deux poulmons, nous n'avons pu mettre en évidence de métaplasie épidermoïde bronchique.

Ces observations groupaient des aspects variés d'imprégnation silicotique : silicose micro-nodulaire, blocs fibro-hyalins, masses pseudo-tumorales. Certaines formations étaient nécrotiques.

Le parenchyme pulmonaire, entre les nodules plus ou moins confluent, réagissait par une sclérose systématisée : pneumonie réticulée hypertrophique et atrophique, fibrose collagène des septa inter-lobulaires et des adventices broncho-pulmonaires, plus ou moins tatoués de dépôts silico-anthracosiques.

Les gros vaisseaux étaient très altérés en moyenne : endartérite considérable, imprégnation de poussières dans les gaines lymphatiques adventitielles.

Les bronches, pour la plupart, étaient en hypersécrétion avec métaplasie mucipare de l'épithélium de surface et hypersécrétion des glandes bronchiques. Les manifestations inflammatoires y étaient discrètes et il n'y avait aucune transformation métaplasique du revêtement de surface. La tuberculose de type cavitare ou nodulaire disséminé, lorsqu'elle existait, ne modifiait en rien la morphologie de l'épithélium bronchique.

Nos conclusions sont identiques à celles de la plupart des auteurs : KLOTZ (108), ANDERSON et DIBLE (3), sur 50 cas de silicose, n'observent jamais de métaplasie bronchique. La plupart des auteurs, d'ailleurs, nient le rôle de l'irritation silicique chronique dans la genèse du carcinome bronchique : VORWALD et KARR (205) ne provoquent jamais de cancer chez l'animal, après respiration prolongée de poussières de silice.

In n'en est pas de même pour l'asbestose et les poussières radio-actives du Schneeberg ; ici, les métaplasies épidermoïdes sont fréquentes et leur conjonction avec des cancers bronchiques les fait considérer par beaucoup d'auteurs comme de véritables états pré-néoplasiques :

- dans l'asbestose, la sclérose pulmonaire est diffuse, avec **corps asbestosiques intra-alvéolaires** et réactions macrophagiques à leur contact.

Les bronches sont souvent dilatées, avec inflammation purulente leur revêtement est malpighien, surtout au niveau des bronchioles (LINZBACH et WEDLER - 129).

Ces métaplasies sont souvent très denses : dix à douze couches cellulaires se développent d'abord sous l'épithélium cylindrique et la desquamation de ce dernier conduit à la transformation malpighienne définitive. Sa structure est volontiers proliférante, avec papilles en profondeur.

La métaplasie des glandes n'est pas rare ; le chorion est infiltré de nombreux lymphocytes et largement scléreux. La plupart des cancers de l'asbeste, par ailleurs, sont des cancers épidermoïdes (NORDMAN - 152 ; LYNCH et SMITH - 132 ; LINZBACH et WEDLER - 129). Pour les différents auteurs donc, l'irritation mécanique et la constitution chimique des particules asbestosiques sont les deux facteurs de la carcinogénèse ; la métaplasie joue un rôle essentiel dans la fréquence et la différenciation morphologique des carcinomes.

- Les cancers du Schneeberg, étudiés par ROSTOSKI, SAUPE et SCHMORL sont également consécutifs à une pneumoconiose ; DOHNERT a pu étudier l'effet expérimental des poussières radio-actives du Schneeberg chez l'animal :

Il obtient notamment une bronchite chronique, avec modification de l'épithélium, de type hyperplasique ou métaplasique malpighien, tandis qu'une réaction inflammatoire s'observe dans les parois bronchiques et dans les ganglions médiastinaux.

D'autre part, dans 25 % des cas, cet auteur a pu constater l'apparition de tumeur bronchique.

On constate donc que ces deux pneumoconioses, asbestose et poussières du Schneeberg, sont à l'origine de cancers bronchiques et des métaplasies malpighiennes.

D'autre part, la silicose, quoiqu'à l'origine d'altérations pulmonaires voisines des affections précédentes, ne détermine qu'une hypercrinie bronchique ; le cancer y est rare.

L'irritation simple n'explique donc ni la métaplasie ni le cancer, la constitution chimique de l'asbeste et l'effet radio-actif de certaines poussières jouent un rôle majeur, tant dans le processus cancéreux que dans la genèse de la métaplasie.

Quant à la précession de la transformation épithéliale métaplasique et à son rôle précancéreux, ils sont difficiles à démontrer et nous envisagerons ce problème lors de l'étude pronostique de la métaplasie.

LA METAPLASIE MALPIGHIENNE DANS LES ABCES PULMONAIRES,

soulève une question d'histogénèse, analogue à celle des cavernes tuberculeuses ; l'origine bronchique de telles transformations est hypothétique.

Les bronches, qui drainent la collection suppurée, ont, en effet, un revêtement normal ou hypersécrétant, en métaplasie mucipare. On comprend difficilement, par conséquent, un hypothétique glissement à point de départ bronchique, du revêtement malpighien observé avec une très grande fréquence dans les abcès.

Nous avons rencontré, en effet, lors de l'étude de quarante abcès pulmonaires, la métaplasie malpighienne dans un tiers des cas.

- Ces abcès, dont la cure chirurgicale par exérèse avait été réalisée dans un délai variable (6 mois à un an après le début des symptômes), avaient une structure histologique assez uniforme :

Il s'agissait,

- au milieu d'une sclérose inflammatoire circonscrite ou diffuse (gangrène),
- d'un granulome très vasculaire, voire tétangiectasique,
- surmonté d'une métaplasie malpighienne, à nombreuses couches cellulaires (entre huit et dix).

Il s'agissait de cavités détergées, mais la détersion complète n'était pas la règle.

L'épithélium métaplasique était, en majeure partie, constitué par les cellules polyédriques à noyau clair, mitoses fréquentes type métaplasie "proliférative" de WELLER.

La vitrée, fine, ne pouvait être mise en évidence que par les colorations électives.

Ces métaplasies sont d'ailleurs bien connues au cours des abcès pulmonaires. Nous citerons, pour mémoire, l'observation de MM DELARUE, DEPIERRE DAUMET, PAILLAS et POINTILLART (39) où un tel abcès, avec un revêtement métaplasique, s'était développé au contact d'un corps étranger intra-pulmonaire.

L'apparition d'un épithélium métaplasique au cours des différentes bronchopathies que nous venons d'envisager est, pour certains, le fait d'une IRRITATION ENDOBRONCHIQUE ; ceci nous conduit à étudier le rôle des facteurs d' "irritation" endobronchique dans la genèse des métaplasies de la muqueuse.

Pour nombre d'auteurs, la métaplasie est :

- soit une forme de protection vis-à-vis d'une agression endobronchique (ASKANAZY (6) - ADELHEIM (1)),
- soit, dans un sens moins finaliste, une régénération atypique de la muqueuse, à la suite d'une altération d'origine exogène.

Ces notions sont à la base d'une multitude de travaux expérimentaux, fréquemment d'ailleurs dans le but d'une carcinogénèse provoquée grâce à la transformation malpighienne de la muqueuse.

- Nombre de produits inhalés ou en instillation endo-bronchique ne provoquent que des altérations bronchiques banales : desquamation épithéliale et régénération cylindro-cubique ; d'autres entraînent des métaplasies.

Nous retiendrons surtout les travaux d'ADELHEIM (1) sur les gaz de combat :

- si les doses sont modérées, l'inhalation de phosgène entraîne des processus de desquamation et de régénération au niveau de l'artère bronchique ; dans un cas, il observe une métaplasie malpighienne d'une grosse bronche. Ces phénomènes sont concomitants d'une pneumonie réticulée précoce du parenchyme,

- la dose étant plus forte, l'animal meurt, soit d'un laryngospasme, soit d'altérations bronchiques considérables, oedémateuses et nécrosantes,

- le goudron et ses dérivés furent utilisés dans de multiples expériences :

- KIMURA (105), chez le rat et le cobaye, parvient à d'authentiques proliférations malpighiennes, grâce à des instillations trachéales de ce produit.

- BRANDT (20) obtient également, par insufflation et injection intra-trachéale, chez le lapin et la souris, des régénérations atypiques de l'épithélium, sous l'aspect :

- d'une prolifération de cellules "basales", avec apparition d'un épithélium pluristratifié,
- les limites entre le mésenchyme et le tissu épithélial deviennent incertaines,
- le chorion, très inflammatoire, est le siège d'un granulome vasculaire, avec larges infiltrats lymphocytaires.

Il considère ces modifications épithéliales comme le stade précurseur du carcinome.

- NISKANEN (150), chez le rat, utilise le dibenzanthracène par voie endo-bronchique, associé à l'administration parentérale de ce produit: il obtient ainsi des métaplasies malpighiennes associées à des tumeurs.

Notons que les autres dérivés du goudron, benzopyrène et méthylcholanthrène, n'ont pas provoqué de métaplasie chez le rat, lors des expériences de VALADE (202), d'OBERLING, SANNIE et GUERIN (158).

Ces métaplasies malpighiennes liées au goudron, sont, en général, d'apparition tardive (9 mois après le début de l'expérimentation dans les travaux de NISKANEN).

Pourtant, NAKANO MISAO (148) obtient chez le lapin, par injection de goudron dans l'huile d'olive, des métaplasies malpighiennes et des cancers d'installation rapide (la métaplasie, notamment, était obtenue en moins d'un mois).

- Les agents cancérigènes ne sont pas les seuls à l'origine des métaplasies bronchiques ; récemment, S.L. FARBER (55) obtint des transformations épithéliales par inhalation de trypsine, combinée à la désoxyribonucléase.

Ces produits administrés dans le but de lyser les produits de stagnation endo-bronchique au cours de bronchopathies chroniques, entraînent l'élimination, dans l'expectoration, d'éléments épithéliaux malpighiens et de cellules dyskératosiques à noyau volumineux et régulier.

Ces transformations sont précédées, de façon inconstante, d'une recrudescence de polynucléaires et de macrophages dans les crachats, ce qui traduit, à notre sens, l'inflammation du chorion précédant habituellement l'apparition de la métaplasie.

Ainsi, trypsine et désoxyribonucléase n'ont-elles aucune action directe sur l'épithélium bronchique ; elles ne provoquent qu'une réaction inflammatoire non spécifique de la muqueuse, qui conduit à la métaplasie.

- Les corps étrangers endo-bronchiques sont également responsables de métaplasies malpighiennes. Ce fait bien connu a encore été souligné, récemment, par les études du Professeur DELARUE, avec ABELANET (37), sur la dilatation des bronches expérimentales.

A l'emplacement des cages métalliques disposées dans les bronches, la paroi réagit par une inflammation locale considérable ; le chorion est en inflammation subaiguë et l'épithélium en métaplasie malpighienne.

En pathologie humaine, de tels faits expérimentaux ont leur répercussion :

- on a voulu voir la cause des métaplasies des bronchites dans la stagnation endo-bronchique,
- on connaît, lors des sténoses dues à un corps étranger, les fréquentes métaplasies,
- surtout, le tabac est rendu responsable de cancer bronchique (GSELL - 80 ; GRAHAM - 77), et ceci, par l'intermédiaire de la métaplasie irritative (F.H. MULLER - 147).

Nous n'avons pas à considérer ici les rapports du tabac et du cancer bronchique ; seule, nous importe l'éventuelle bronchite "irritative", qui serait déterminée par la fumée inhalée. Or, aucun travail d'ensemble n'existe, à l'heure actuelle, sur les transformations histologiques des bronches chez les gros fumeurs. Il n'est donc pas prouvé que la fumée de tabac soit authentiquement un agent de bronchite inflammatoire et, partant, de métaplasie.

Ces différentes constatations, à notre avis, nous permettent quelques réflexions sur l'histogénèse de la métaplasie "irritative" et ses relations avec le carcinome bronchique.

Tout d'abord, elle n'est pas la conséquence d'irritations quelconques ; BRANDT (20), par inhalations de toluol, xylol, acide chlorhydrique ne peut les obtenir.

Il y a donc spécificité de l'agent lésionnel, mais celle-ci n'est pas liée exclusivement à un potentiel cancérigène. Tout au plus, peut-on distinguer :

- des facteurs n'intervenant que par irritation locale (trypsine, corps étrangers, etc ...),
- des facteurs, cancérigènes à proprement parler, ayant une véritable électivité d'action sur la muqueuse bronchique :

NOELLER (140) et ANDERVONT (4) déterminent des cancers bronchiques par injection parentérale de dibenzanthracène.

Quel que soit son mode de détermination pourtant, la métaplasie a une morphologie indiscutable :

- de type "dormante" ou "proliférative", parfois "transitionnelle", sans anomalie cellulaire considérable,
- le chorion sous-jacent est inflammatoire, avec nombreux vaisseaux et infiltrats lymphocytaires, parfois déjà scléreux.

Le rôle du chorion est de son inflammation est capital dans la transformation épithéliale : "l'épithélium cylindrique ne peut plus avoir de synergie avec un tel chorion, ce qui favorise l'apparition d'un épithélium pavimenteux moins différencié" (RIBBERT).

C'est cette inflammation conjonctive qui semble primordiale dans l'histogénèse de toute métaplasie, quel que soit le facteur étiologique ; la transformation épithéliale ne posséderait, en elle-même, aucun potentiel de malignité, même si elle est engendrée par un carbure cancérigène ; elle serait même susceptible de rétrocéder (NISKANEN - 151).

Les carcinomes observés dépendraient seulement de la persistance prolongée, dans les tissus, de l'élément cancérigène : celui-ci entraînerait, à une échéance plus ou moins lointaine, la cancérisation d'une métaplasie, provoquée, au début, par les seuls facteurs inflammatoires (GARSCHIN et SCHABAD - 72).

Nous reviendrons, ultérieurement, sur ce problème.

Nous n'avons envisagé jusqu'ici que les métaplasies malpighiennes consécutives à des infections ou des irritations bronchiques chroniques.

De telles transformations peuvent, néanmoins, survenir dans un contexte d'inflammation bronchique aiguë : elles peuvent apparaître, alors, rapidement.

- ADELHEIM (1) les obtient en sept jours, au cours d'irritations bronchiques expérimentales.
- Elles sont également précoces lors des BRONCHITES AIGUES ET des BRONCHOPNEUMONIES

LES BRONCHITES AIGUES, ont des étiologies diverses :

- il s'agit, tantôt de bronchites descendantes d'origine rhinopharyngée,
- tantôt de réactions synergiques, accompagnant les suppurations pulmonaires,
- tantôt de bronchites segmentaires autonomes.

L'inflammation aiguë, avec ses différents caractères (congestion vasculaire, oedème, diapédèse leucocytaire) prédomine dans la muqueuse ; les éléments mucipares caliciformes sont abondants dans l'épithélium superficiel et l'hypercrinie glandulaire est nette.

C'est à la suite de la desquamation de l'épithélium superficiel que se développe, en général, la régénération métaplasique (POLICARD et GALY - 166). MONTANINI et GAMARROTA (142) la voient se développer sous l'épithélium cylindrique, qui lui laissera place, après la desquamation.

Elle siège, de préférence au niveau des bronches de gros et moyen calibre ; MONTANINI, pourtant, l'observe sur les bronchioles où elle jouerait un rôle néfaste, entravant l'excrétion du mucus et la ventilation du parenchyme.

Sa fréquence est diversement jugée :

- elle n'est pas exceptionnelle pour BARIETY, CORD, PAILLAS et Mile LEVY (11), ainsi que pour BROUET et CRETIEN (22).

Elle est fréquente, par contre, pour MONTANINI (142).

L'identification de métaplasies malpighiennes au cours de BRONCHO-PNEUMONIES, date du début du siècle ; IVY MAC KENSIE (133) constate, en 1907, que de telles métaplasies "ne sont pas seulement secondaires à des processus inflammatoires des bronches, comme l'admet SIMMONDS, mais surviennent également au cours d'inflammations aiguës broncho-pulmonaires". Il décrit, avec RIBBERT (170) de tels états, au cours de broncho-pneumonies morbillieuses, ainsi que dans une broncho-pneumonie diphtérique.

Lors de la pandémie grippale de 1918, ASKANAZY (6) rencontre, avec une extrême fréquence, les métaplasies épidermoïdes bronchiques dans les poumons broncho-pneumoniques.

Les études ultérieures, relatives aux broncho-pneumonies confirment l'existence, et même la fréquence, de ces métaplasies épithéliales, notamment celles de FEYRTER (broncho-pneumonies de la rougeole - 58 -, de la coqueluche - 59 - et de la grippe - 60 bis -) et les thèses, en France, de DI MATTEO (45) et André HERAUX (90) sur les broncho-pneumonies infantiles.

Les altérations du poumon broncho-pneumonique sont fort complexes
Nous les envisagerons tout d'abord :

- les foyers, disséminés ou confluents, représentent différents types d'alvéolites, dont l'expression dominante est souvent suppurée ou hémorragique ; il y a, en outre, des altérations plus discrètes de pneumonie réticulée hypertrophique, qui représentent parfois l'essentiel des lésions (bronchite capillaire).

- les lésions bronchiques sont maxima au niveau des bronches terminales et des bronches acineuses, où elles participent à l'atteinte des "organites" pulmonaires élémentaires. On sait que les classiques y voyaient le point de départ de processus inflammatoires ; l'endo-bronchiolite était primitive, suivie de péri-bronchiolite et de diffusion dans le lobule (STEINHAUS - 194) ; ainsi, était constitué le foyer bronchio-pneumonique (LETULLE 119).

Il est rare que l'épithélium bronchiolaire soit, ainsi conservé :

- La lumière bronchique est souvent oblitérée par des exsudats ou un granulome, pouvant évoluer vers la bronchiolite oblitérante (LANGE - 115 ; HUEBSCHMANN - 94).
- Une hyperplasie de l'épithélium bronchiolaire a pu être observée par SEYLER (184) et FEYRTER (59) ; cette pluristratification, reposant sur un chorion oedémateux, n'a aucun des caractères d'une métaplasie malpighienne.

- Les bronches extra-lobulaires sont également le siège de lésions polymorphes :

- Bronchite congestive ou catarrhale.

- Bronchite nécrosante et pseudo-membraneuse ; elles sont fréquentes au cours de la grippe (ASKANAZY - 6) et seraient liées à une surinfection staphylococcique (ELLASSOV - 48). Les ulcérations, recouvertes d'une fausse membrane diphtéroïde, débordent la tunique élastique interne et reposent sur un chorion intensément congestif.

C'est au niveau de ces bronches, que l'on observe les transformations métaplasiques épithéliales.

Telles se présentent les altérations broncho-pneumoniques ; la primauté de la voie d'apport de l'agent pathogène et de la précession bronchiolaire des lésions, a laissé place à la notion d'organites topographiques et fonctionnels qui régit, on le sait, la morphologie et l'évolution de toute inflammation pulmonaire (ROUSSY, LEROUX, OBERLING et DELARUE - 178).

La métaplasie malpighienne semble assez fréquente dans ces bronches atteintes d'inflammation aiguë, particulièrement chez l'enfant, mais aussi à l'âge adulte (MONTANINI et GAMARROTA - 142).

Les conditions étiologiques semblent également influencer dans sa survenue :

- au cours de la grippe, ASKANAZY (6) la rencontre dans 38 % des cas (sur 90 autopsies) ; GLEICHMANN (73) dans 12 % de ses observations anatomiques (86 cas).
- Elle est fréquente au cours des broncho-pneumonies morbillieuses, MAC KENZIE (133), dans deux observations sur quatre, HERAUX (90), trois cas sur cinq.
- On manque d'étude d'ensemble sur les broncho-pneumonies diphtériques, où elle fut également rencontrée (GOLDZIEHER - 75).
- Elle semble plus rare au cours de la coqueluche (SMITH - 188) DELARUE in these de DI MATTEO (45), HERAUX (90).

La transformation malpighienne est souvent constatée macroscopiquement :

- soit sous une forme verruqueuse (SCHMIDTMANN - 181),
- soit avec l'aspect de plaques minces et laiteuses, ailleurs plus épaisses et porcelainées.

Leur consistance ferme et leur adhérence à la muqueuse permettent de les distinguer des dépôts de mucus, parmi lesquels elles sont noyées.

Leur répartition dans l'arbre bronchique semble plutôt périphérique, au niveau des petites bronches cartilagineuses.

ASKANAZY (6) pourtant insiste sur la diffusion extrême du processus qu'il rencontre au niveau de la trachée et même du larynx.

SIEGMUND (186), d'autre part, l'observe plus volontiers au niveau des grosses bronches de premier et de deuxième ordre.

La structure histologique est, en général, celle d'une différenciation malpighienne nette :

- si elle n'était qu'ébauchée dans les cas de HERAUX (90), SMITH (188) et DI MATTEO (45),
- les autres auteurs font mention de véritables épithéliums malpighiens ;
- ils sont constitués de six à douze couches cellulaires avec une assise basale à noyaux sombres ; les éléments susjacent ont des noyaux clairs et des ponts d'union intercellulaires. Les mitoses y sont nombreuses, (-métaplasie "proliférative" de WELLER (209)-),
- la maturation ultérieure n'est le plus souvent qu'ébauchée : les cellules se chargent de glycogène et se vacuolisent (vacuolisation péri-nucléaire). Des maturations plus complètes ont été observées par TEUTSCHLANDER (198), GOLDZIEHER (75) et MAC KENZIE (133) (grains de kératohyaline et même kératinisation véritable). C'est dans ces cas de différenciation très avancée, que la jonction épithélio-conjonctive peut être véritablement papillaire, analogue à celle du tégument.

Cette métaplasie s'étend rarement aux glandes péri-bronchiques ; une telle participation glandulaire est pourtant observée par ASKANAZY (6) au cours de la grippe :

- elle est limitée souvent aux conduits excréteurs,
- mais, elle peut gagner les glandes elles-mêmes et leur acini.

Le chorion qui supporte ces métaplasies épidermoïdes est en état d'inflammation aiguë, bronchite oedémateuse ou congestive avec suppuration endo-bronchique et desquamation partielle des couches épithéliales, voisines de la métaplasie.

Dans les formes prolongées, l'aspect est celui d'une bronchite subaiguë, avec prolifération histocytaire et sclérose débutante.

Le fait important nous semble surtout l'absence de lésions considérables des tuniques bronchiques : la métaplasie n'est pas mentionnée en cas de bronchite nécrotique et pseudo-membraneuse, ni en cas de panbronchites sévères.

La rapidité de ces transformations épithéliales est certaine :

- elles peuvent survenir lors de bronchopneumonies foudroyantes (48 heures dans un cas d'HERAUX - 90).
- Nous l'avons observée après huit jours d'évolution, lors d'une broncho-pneumonie morbilleuse chez un enfant de deux ans.
- Un délai de sept à huit jours semblent cependant nécessaire à l'apparition d'une maturation kératosique complète (MAC KENZIE - 133). Chez les souris, infectées par le virus grippal, STRAUB (196) voit la métaplasie débiter au cinquième jour ; elle est nette le septième jour ; le neuvième jour apparaît la parakératose.

Quand à l'avenir de telles métaplasies, il a été discuté ; au même titre que les autres variétés envisagées jusqu'ici, ces transformations malpighiennes ont été accusées de donner naissance à des proliférations tu-

morales.

Nous envisagerons ultérieurement ce problème dans le cadre des rapports de la métaplasie avec le cancer bronchique.

Nombre de DONNEES EXPERIMENTALES sont très proches des faits observés en pathologie ; en matière de métaplasie malpighienne, il en est ainsi de l'avitaminose A : pour certains auteurs même, toute métaplasie serait l'extériorisation d'une carence vitaminique A latente.

D'autre part, les modifications épithéliales que nous avons observées au cours d'infarctus expérimentaux apportent des éléments pour l'interprétation physio-pathologique de toute métaplasie malpighienne bronchique, quelle qu'en soit l'origine.

L'AVITAMINOSE A extériorise l'influence des troubles du métabolisme cellulaire, dans la genèse des métaplasies malpighiennes bronchiques.

Des transformations malpighiennes de l'épithélium bronchique ont été constatées chez le rat carencé par MORI (144), LAMBERT et YUDKIN (114) ; surtout, les travaux de WOLBACH et HOWE (216) ont contribué à préciser les conditions de survenue de ces métaplasies dont le mécanisme de formation a donné lieu à des interprétations diverses :

- YUDKIN et LAMBERT (114), WASON (206), PASSEY, LEESE et KNOX (162) incriminent l'infection comme le fait primitif.
La vitamine A joue un rôle protecteur vis-à-vis des épithéliums la carence favorise l'infection et, par là même, entraîne la métaplasie. Celle-ci n'est donc qu'une réaction de défense des épithéliums à résistance atténuée.
- Pour GOLDBLATT et BENISHEK (74), WOLBACH et BESSEY (215), HARRIS INNES et GRIFFITH (86), l'infection est secondaire ; l'action de la vitamine sur le métabolisme cellulaire explique les conséquences de sa carence : la métaplasie.
Bien qu'une étude précise du chondriome, de l'appareil de Golgi du nucléole et des noyaux, ne donne que peu de renseignements on peut constater, tout au moins l'accroissement considérable des divisions cellulaires chez les animaux carencés.

Cette dernière opinion est confirmée par les travaux récents sur le rôle de la vitamine A dans la physiologie des épithéliums. Cette vitamine inhibe la kératinisation et même la polystratification. C'est donc un facteur "anti-kératinisant" (ROTHMAN - 176). STUDER et FREY ont montré la régression possible d'un épithélium malpighien en un type muco-sécrétant, sous l'effet de l'hypervitaminose (197). A. GREEN et MELLAMBY (78) adjoignent cette vitamine à un ectoderme de poulet en culture de tissu ; ils assistent à la transformation de ce dernier, en épithélium muco-sécrétant.

L'avitaminose A, libère, au contraire les potentialités malpighienne et peut même sommer ses effets avec ceux des oestrogènes. Ses conséquences se manifestent, comme celles de l'hypooestrogénie sur les dérivés du sinus uro-génital (EVANS - 54 : DE JONGH - 100 : SCHMIDT - 180). WILSON et WARKANY observent ainsi des métaplasies génitales précoces chez les foetus dont la mère était carencé en vitamine A.

La question de la réversibilité de telles métaplasies est encore discutée :

- TYSON et SMITH, WOLBACH et HOWE (216) les estiment transitoires disparaissant dès que cesse la carence.
- FINOCCHI et DE RITIS (61 bis), par contre, n'ont pu obtenir la régression des altérations de la muqueuse bronchique, malgré l'administration vitaminique secondaire.

C'est après une certaine latence, et dans un ordre d'apparition relativement constant, que surviennent ces métaplasies carentielles.

- après un délai de quatre à dix semaines, les altérations des revêtements épithéliaux, chez le rat carencé, se développent dans l'ordre suivant : bronches, glandes salivaires et cornée, puis appareil génito-urinaire, glandes paroculaires et canaux pancréatiques ; pour EVANS (54), la kératinisation débute toujours au niveau du vagin, même chez les animaux castrés,
- dans l'appareil respiratoire (trachée et bronches) la métaplasie s'accompagne de bronchectasies et évolue en trois phases (PASSEY, LEESE et KNOX - 162) :
 - apparition d'un épithélium stratifié sans caractère squameux,
 - puis, d'un épithélium squameux sans kératinisation,
 - enfin, d'une kératinisation franche.

Il n'est pas fait mention des glandes bronchiques dans les travaux des expérimentateurs. Par contre, ils notent un oédème du chorion bronchique, indépendant de l'infection, qui disparaît après adjonction de vitamine A au régime.

"Cet oédème suggère une défaillance des cellules dans l'utilisation du matériel transporté par les vaisseaux du tissu conjonctif" (WOLBACH et HOWE - 216).

Le trouble primitif réside donc dans l'intimité des cellules épithéliales ; on sait d'ailleurs que dans les épithéliums malpighiens la vitamine A inhibe les réactions histochimiques conduisant à la disparition des radicaux sulphydriles et à la kératinisation.

Cette action métabolique de la vitamine A sur les épithéliums est indépendante de son effet sur la croissance : l'avitaminose A, en effet, entraîne un arrêt de l'ascension pondérale des animaux jeunes, rats et cobayes.

Quant au problème de la transformation cancéreuse, également soulevé à propos de ces métaplasies avitaminiques, il est actuellement hors de question ; l'avitaminose A n'entraîne jamais de cancer bronchique (NISKANEN - 151). Mais la morphologie des transformations épithéliales est parfois troublante : selon PASSEY, LEESE et KNOX (162), il y aurait même eu confusion entre métaplasie et cancer lors de certaines expériences de cancérisation provoquée (MOLLER - 140 : FUJIMAKI - 69 : FIBIGER - 61) ; les cancers bronchiques obtenus par ces différents auteurs pourraient n'être que de simples métaplasies dans l'ignorance du régime fourni aux animaux d'expérience.

AU COURS DES INFARCTUS PULMONAIRES, chez l'homme, les métaplasies malpighiennes des bronches sont exceptionnelles (LIEBOW - 123). Il en est de même lors des cardiopathies dont les altérations bronchiques ont été précisées, ces dernières années, à la suite des travaux de FERGUSON, KOBILACK et DIETRICH (57), de RENAULT, PALEY, LENEGRE et CAROUSO (169) : les bronches oedémateuses des "artériels", celles des cardiopathies mitrales, où domine la stase, sont exemptes de telles transformations épithéliales ; les bronches des cardiopathies droites ne possèdent de métaplasies qu'en fonction de l'affection broncho-pulmonaire causale (JACQUOT - 99).

La physiopathologie et les différentes étapes histologiques de l'infarctus expérimental, chez le chien, ont été précisées par le Professeur DELARUE, L. JUSTIN-BESANCON et P. BARDIN (41) : après embolie expérimentale par perles d'émail, ils observent les étapes suivantes :

- phase initiale, caractérisée par une pneumonie réticulée, hypertrophique, avec oedème et congestion vasculaire,
- puis, survient l'apoplexie hémorragique, accompagnée de phénomènes de nécrose (48 heures),
- au bout de dix jours, le foyer est limité ; il est le siège de phénomènes d'hémolyse locale.
"La lumière des bronches, béante et élargie, est revêtue par un épithélium cubique, en voie de dédifférenciation". Quant aux artères pulmonaires, outre les thromboses très précoces, elles sont le siège, dès le quinzième jour, d'altérations d'endarterite proliférante,
- puis, une régression s'observe, semblant aller de la périphérie vers le centre du foyer, aboutissant, selon les cas, en trois mois, soit à une restitution ad integrum, soit à une lésion mutilante étendue.

Le Professeur DELARUE, JUSTIN - BESANCON et BARDIN (41) considèrent que les altérations ainsi créées par oblitération d'une artère pulmonaire, sont dues à des perturbations neuro-végétatives, ayant pour point de départ, l'irritation de l'intima artérielle : ainsi s'expliqueraient les suffusions hémorragiques par un mécanisme d'érythrodiapédèse, ainsi que l'hypersécrétion bronchique, la pneumonie réticulée initiale et l'infiltration hémorragique péri-artérielle et péri-veineuse.

Dans le but de préciser l'origine de l'apoplexie, sous la direction du Professeur DELARUE et du Docteur MONSAINGEON, nous avons tenté, avec P. HAUTEFEUILLE, d'exclure la circulation bronchique dans le territoire d'un infarctus expérimental, chez le chien : nous pensons, en effet, qu'à l'érythrodiapédèse s'associe, dans une large mesure, l'hypérémie bronchique (LIEBOW - 124), dans le déterminisme de l'apoplexie secondaire.

Le protocole expérimental a été le suivant :

- ligature de l'artère pulmonaire du lobe moyen droit,
- grattage de la péri-bronche, afin d'interrompre le plus complètement possible la circulation bronchique lobaire,
- contrôle de cette interruption, chez l'animal sacrifié, par injection de minium intra-aortique,

- trois animaux furent sacrifiés, à des dates variables : huitième, douzième et quinzième jours après l'intervention initiale.

Les faits observés surtout étaient remarquables quant aux altérations bronchiques :

- on remarquait, de façon constante, des métaplasies malpighiennes localisées au niveau des bronchioles périphériques non cartilagineuses, épithélium et glandes bronchiques. Ces métaplasies étaient bien différenciées, avec cellules à ponts d'union et noyaux clairs et kératinisation monocellulaire parcellaire. Les vitrées, tant des glandes que des bronchioles, étaient épaissies et hyalines. Le chorion sous-épithélial était envahi par un granulome riche en vaisseaux,
- à l'opposé, les grosses bronches étaient peu touchées, avec un épithélium souvent hyperplasique et des glandes possédant néanmoins quelques signes d'involution sécrétoire (aplatissement de leur épithélium).

A ces modifications épithéliales, s'associaient, évidemment celles de l'infarctus proprement dit :

- dans les premiers jours, on observait toujours une infiltration hémorragique diffuse, respectant toutefois certains segments du parenchyme, où s'extériorisait seulement la nécrose des parois alvéolaires,
- assez rapidement, on assistait à la progression d'un mésenchyme jeune, qui, à partir des régions sous-pleurales, progressait vers les régions centrales du territoire infarci. C'est au contact de ces tissus conjonctifs très vascularisés que se développaient les métaplasies dans les bronchioles périphériques.

Enfin, dernier élément important, des modifications vasculaires étaient observées de façon constante :

- thrombose précoce des artères pulmonaires et reperméabilisation,
- malgré le grattage de la péri-bronche, importance considérable de la circulation bronchique dans la vascularisation du lobe infarci, comme en témoignent les injections vasculaires.

Cette circulation se poursuivait, en effet, par les adventices des artères et veines pulmonaires et par le réseau bronchique sous-muqueux, elle était encore renforcée par les artères pariétales d'origine intercostale, qui, à la faveur des symphyse pleurales en regard du territoire infarci, apportaient leur contribution à la vascularisation du mésenchyme périphérique.

La physiopathologie des altérations observées au cours de ces infarctus expérimentaux, est d'interprétation particulièrement difficile ; il est certain, d'ailleurs, que le nombre des animaux est trop faible pour pouvoir en tirer des conclusions absolues :

Ces métaplasies bronchiolaires sont sous la dépendance vraisemblable de trois facteurs combinés, l'exclusion vasculaire pulmonaire complète et bronchique relative et l'irritation des plexus nerveux de la

péri-bronche. Aucun de ces trois mécanismes, agissant isolément n'a été susceptible de les provoquer jusqu'ici, entre les mains des différents expérimentateurs.

- Ligature de l'artère pulmonaire (DARGENT et BERARD - 31),
- Interruption de l'artère bronchique, isolée ou associée à celle de l'artère pulmonaire (ELLIS - 49),
- Section du tronc vago-sympathique chez le chien (DELARUE et ABELANET - 38).

On sait, d'autre part, que les bronchioles ont une vascularisation complexe : les sinus veineux qui les irriguent sont en connexion avec les artères pulmonaires et bronchiques et avec les veines pulmonaires (VON HAYEK - 87 ; LATARGET et JUTTIN - 116 ; BRUNI - 24).

On comprend ainsi que la nutrition de l'épithélium bronchiolaire ait été perturbée par exclusion de la circulation pulmonaire et la réduction de l'apport sanguin bronchique ; nous interprétons ainsi les métaplasies observées comme les conséquences d'une ischémie relative de constitution brutale.

PRONOSTIC DE LA METAPLASIE MALPIGHIENNE DES BRONCHES :

SES RAPPORTS AVEC LE CANCER METAPLASIQUE.

Deux problèmes dominant l'étude de cette question :

- L'avenir des métaplasies observées au cours des bronchopathies inflammatoires déjà envisagées jusqu'ici et leur transformation maligne hypothétique.
- La signification de celles rencontrées au contact des cancers bronchiques, leur précession éventuelle par rapport à la tumeur ; sont-elles un état pré-néoplasique ?

Les discussions ne sont pas closes quant à la "cancérisation" des métaplasies d'origine inflammatoire ; leur bénignité, pourtant, tend de plus en plus à être admise.

- Les bronchites chroniques, bien que leur épithélium soit souvent métaplasique, ne prédisposent pas à la carcinogénèse, comme le croyait MENETRIER. La généralisation actuelle des études bronchoscopiques et des biopsies en témoigne.
- Si la coexistence tuberculose pulmonaire et cancer est loin d'être exceptionnelle, leurs corrélations ne dépendent certainement pas d'une transformation simple de l'épithélium bronchique :
 - il s'agit peut-être d'une simple coïncidence (RIST et ROLLAND - 172),
 - le cancer, d'ailleurs, précède souvent la tuberculose, réalisant alors une "cause seconde" de la phthisiogénèse comme le pensent le Professeur DELARUE, DEPIERRE, PAILLAS et POINTILLART (40).
- Les dilatations bronchiques étaient considérées jadis comme fréquemment responsables du cancer bronchique (PAGEL - 160 ; BRACK - 19).

"Ces modifications (métaplasiques) sont les ponts d'union qui, dans le poulmon, conduisent de l'inflammation chronique au cancer" (BRACK). C'est également l'opinion de LETULLE (120) et, récemment encore, celles de CURETON et HILL (30).

En fait, la plupart des bronchectasies associées au cancer sont secondaires au développement de la tumeur (BARRON - 12 ; RIST et ROLLAND - 172). Les métaplasies, qui s'y développent, au voisinage du cancer sont sans signification étiologique. Il est rare, par contre, d'observer un cancer épidermoïde développé dans des bronchectasies primitives, comme le pensent WILLIS (211), REINGOLD, OTTOMAN et KONWALLER (167).

- Les métaplasies, au cours de l'asbestose, sont souvent associées à un cancer bronchique, mais rien ne prouve leur précession par rapport à ce dernier.
- Nous avons vu plus haut les problèmes soulevés par les irritations endo-bronchiques ; l'élément primordial est la nature de l'agent irritant ; la transformation épithéliale malpighienne n'est qu'accessoire.
- Les métaplasies, au cours des broncho-pneumonies, ont soulevé maintes controverses ; MAC KENZIE (133), ASKANAZY (6), GOLDZIEHER (75), FEYRTER (60) les jugeaient "prénéoplasiques" ; aussi rapide qu'il soit, "ce processus de régénération dystrophique conduit à la néoplasie". SIEGMUND (186), BERBLINGER (14), TEUTSCHLANDER (199), PETERS (165) trouvent dans leurs statistiques, un parallélisme entre la pandémie grippale de 1918 et l'ascension brusque du cancer après cette période. La transformation maligne n'est, d'ailleurs, pas obligatoire, constatent ces auteurs ; d'autres "moments" sont nécessaires à la prolifération tumorale (PETERS et KATZ - 101) et la grippe ne crée qu'une "prédisposition locale".

Ces arguments sont, toutefois, discutables ; déjà, de nombreux auteurs (BRECKWOLDT - 21 ; MONCKEBERG - 141 ; HANF - 84 ; BAUER - 13 ; KIKUTH - 104 ; STAHELIN - 191) contestaient la fréquence de la grippe dans les antécédents de leurs observations de cancers.

En l'absence de tests biologiques, il est bien difficile, d'autre part, d'authentifier la grippe avec certitude ; dans de nombreux cas, des épisodes infectieux et fébriles qui précèdent la symptomatologie tumorale (B. MEYER - 137) ne sont que les témoins déjà d'une évolution clinique minimale de la tumeur. Ces faits sont très fréquents au cours des cancers épidermoïdes. La longévité, enfin, de ces métaplasies d'installation aiguë est mal connue, mais leur réversibilité n'est pas exclue, ainsi qu'en témoignent les études expérimentales.

Ainsi, le rôle des broncho-pneumonies dans la carcinogénèse bronchique a beaucoup perdu de son actualité ; différentes études récentes sur les bronchopathies aiguës n'en font pas mention (GLEICHMANN - 73 ; STRAUB et MULDER - 196 ; MONTANINI et GAMARROTA - 142).

La fréquence de la métaplasie malpighienne au cours des cancers bronchiques est, en fait, l'argument essentiel utilisé par les partisans de sa valeur pré-néoplasique.

Sa morphologie, sa topographie par rapport au cancer, méritent d'être précisées :

- elle affecte essentiellement les bronches de moyen et gros calibre, en particulier lobaire et segmentaires (NISKANEN - 150, J.P. MULLER - 146),
- par rapport à la prolifération tumorale, sa situation est assez variable, soit qu'elle revête la tumeur ou qu'elle se trouve dans son voisinage immédiat, soit que, à distance du néoplasme, elle tapisse néanmoins la bronche où il se développe ainsi que ses premières branches de division. Située en aval du cancer, il n'y a aucun parallélisme entre son importance et le degré de la sténose tumorale,
- les modifications épithéliales sont exceptionnellement diffuses, étendues à l'entière superficie de la bronche ; il s'agit, plus volontiers, d'îlots malpighiens disséminés : leur localisation n'est pas déterminée par l'embouchure d'un canal excréteur glandulaire (MULLER - 146),
- sa constitution est variable ; le type "prolifératif" à cellules claires, à noyaux volumineux et nucléolés, semble cependant plus fréquent.
- La maturation parakératosique n'est pas exceptionnelle.

La vitrée sous-épithéliale, de manière générale, est épaissie et hyaline.

L'aspect du chorion rappelle celui des bronchites inflammatoires, avec infiltrats lymphocytaires et sclérose collagène ; il n'est pas rare d'observer des éléments tumoraux dans le chorion, parfois sous l'aspect d' "embolies" dans les lymphatiques. Les glandes sont rarement métaplasiques et participent à l'inflammation de la muqueuse ou à la cancérisation.

- La radiothérapie ne semble pas favoriser l'apparition de ces métaplasies épidermoïdes :

- Nous n'avons pas retrouvé les aspects de bronchite atrophique décrits par BROUET et CHRETIEN (22) ; ils semblent d'apparition tardive.
- L'image commune du pounon radiothérapique comporte, par contre, une hypercrinie intense, avec métaplasie mucipare de l'épithélium de surface (ROUJEAU et SORS - 177).

Si l'on peut arguer des faits morphologiques, en matière d'histogénèse du cancer, de tels aspects de la métaplasie ne plaident pas en faveur d'un rôle déterminant dans la cancérisation bronchique. Les altérations inflammatoires, satellites du néoplasme, peuvent expliquer sa survenue secondaire ou simultanée.

Comme l'écrit HUGUENIN (95), "la métaplasie peut très bien apparaître au cours de l'évolution de la néoplasie".

Il est d'autres arguments, d'ailleurs, qui s'opposent à la nature précancéreuse de cette métaplasie malpighienne ;

- en pathologie générale, certains cancers métaplasiques ne sont jamais précédés ni associés à une métaplasie malpighienne

Ces faits sont bien connus dans le tube digestif, la vésicule biliaire et les sinus olfactifs ; la métaplasie n'est jamais rencontrée, alors que les cancers hétérotypiques y sont fréquents.

- tous les cancers bronchiques malpighiens, de même, ne s'accompagnent pas de métaplasie ;
un tel facteur n'est donc pas indispensable. Dans sa statistique importante de 670 cas, le Professeur DELARUE (36) ne constate la métaplasie que dans la minorité des observations,
- d'autre part, la métaplasie malpighienne possède maintes fois une morphologie différente de celle du cancer qu'elle accompagne. Si LINDBERG la voit toujours associée à un cancer malpighien, elle nous semble plus fréquente, par contre, au cours des carcinomes anaplasiques et des épistomes. On la rencontre même en regard de tumeurs conjonctives : chondromes ou trachéopathies chondro-ostéoplastiques (CALICETI et LURA - 26),
- les aspects histologiques, enfin, sont parfois significatifs pour éliminer la participation de la métaplasie au processus tumoral ;
 - de nombreux auteurs, avec notre Maître, le Professeur DELARUE (36) et WILLIS (211), pensent que le cancer bronchique se développe à partir des éléments glandulaires ; ils s'opposent ainsi à la conception classique (FEYRTER (60) ; FRIED - 67 ; LETULLE - 119) ; cette dernière admettait la cancérisation initiale du revêtement épithélial de surface,
 - ainsi, peut-on observer un épithélium de surface métaplasique, alors qu'on assiste, en profondeur dans la muqueuse, à une cancérisation massive des glandes,
 - de tels aspects, vus par le Professeur DELARUE (36) et par KOCH (109), infirment donc à la fois l'origine du cancer à partir de l'épithélium ainsi que le rôle éventuel d'une métaplasie malpighienne préalable.

Ceci est d'observation courante, d'ailleurs, en pathologie générale ; "il y a là une analogie frappante avec les carcinomes canalaire du col utérin, par exemple, avec ceux de la vésicule biliaire et du sinus maxillaire (DELARUE - 36).

- Quant au cancer "in situ", identifié récemment dans les bronches (PAPANICOLAOU et KOPROWSKA (161) ; BLACK et ACKERMANN (17) ; VILLATA (203) ; PELLEGRINI (164), son authenticité est souvent douteuse s'associant, dans la plupart des cas, à un cancer invasif. Jamais WELLER (209) n'observe de tels aspects dans la métaplasie malpighienne.

Si la métaplasie malpighienne ne constitue pas, à notre sens, un état pré-néoplasique, elle soulève, cependant, des problèmes quelquefois difficiles en matière de cytologie bronchique :

- ces recherches cytologiques sont pratiquées, soit dans l'expectoration, méthode déjà préconisée par NUSSBAUM, soit dans les prélèvements par aspiration endo-bronchique (-DELARUE et PAILLAS - 43 et 44 ; HERBUT et CLERF (91) WOOLNER et MAC DONALD (220)-).

Cette dernière méthode, par un prélèvement plus électif, permet d'éliminer les cellules malpighiennes provenant de la cavité buccale et du larynx.

- La métaplasie est parfois une source de confusion avec le cancer bronchique, lors de ces études. (LIEBOW, LINDSKOG et BLOOMER - 125 ; FARBER - 55 bis).

Du strict point de vue cytologique, la distinction peut être très difficile ; LIEBOW insiste en faveur de la métaplasie sur les critères suivants : cellules de taille assez uniforme, chromatine nucléaire fine, nucléoles rares ou absents.

Peut-être la kératinisation de cellules isolées serait en faveur du cancer ; ceci est infirmé cependant par HAYTHORN (89) qui les observe dans l'expectoration de broncheectasies, d'abcès du poumon, de tuberculose.

En fait, l'intérêt de l'aspiration bronchique réside dans l'examen de fragments plus volumineux, débris cellulaire dont la structure permet une identification plus précise.

Dans l'ensemble, les résultats dépendent de l'entraînement de l'observateur ; dans sa dernière statistique de cancers bronchiques, le Professeur DELARUE (36) a pu porter le diagnostic de carcinome dans 56 % des cas, grâce à l'aspiration endo-bronchique.

Que représente donc la métaplasie malpighienne au voisinage du cancer bronchique ?

Il ne s'agit pas d'une altération pré-néoplasique ; mais son mode de formation reste obscur :

- elle est peut être la conséquence d'une inflammation subaiguë banale de la muqueuse bronchique ou celle de l'extension néoplasique dans le chorion,
- les perturbations circulatoires jouent certainement un rôle prépondérant dans sa détermination ; on sait, depuis les travaux du Professeur DELARUE avec MIGNOT, PAILLAS et SORS (42), que les cancers bronchiques sont essentiellement vascularisés par l'artère bronchique.

ESSAI D'INTERPRETATION DE LA METAPLASIE MALPIGHIENNE BRONCHIQUE

Les données que nous avons pu recueillir grâce à nos documents tirés de la pathologie humaine ou de l'expérimentation nous permettent de concevoir une signification de la métaplasie nettement différente de celle admise classiquement.

Le trouble essentiel ne réside pas dans la transformation isolée de l'épithélium, considérée dès lors comme une néoplasie débutante et un état pré-néoplasique.

La muqueuse bronchique constitue une entité épithélio-conjonctive qu'il est vain de vouloir dissocier ; toute transformation épithéliale, en particulier métaplasique, est constamment associée à des modifications

du chorion sous-jacent ; celui-ci est toujours anormal, nous l'avons vu.

Existe-t-il une correspondance entre les réactions inflammatoires du chorion, les modifications de la vitrée et l'apparition d'un épithélium malpighien ?

Certes, le chorion est le siège souvent d'une inflammation subaiguë ou chronique, la vitrée est épaisse et hyaline ; mais il est impossible d'affirmer qu'il s'agit là de manifestations précoces contemporaines d'une métaplasie débutante ; les premiers stades de la transformation épithéliale sont peut être concomitante d'une inflammation aiguë, telle celle des bronchites aiguës et des bronchopneumonies.

La métaplasie doit être considérée donc comme le témoin d'une perturbation de toute la muqueuse bronchique, sans qu'on puisse toutefois identifier de façon certaine le type histologique exact des altérations primitives du chorion.

Elles obéissent, à notre sens, à des modifications circulatoires, qui sont de nature à expliquer la rapidité parfois extraordinaire de ces transformations métaplasiques.

On comprendrait également ainsi la multiplicité des circonstances au cours desquelles on les observe, qu'il s'agisse de bronchites, spécifiques ou non, de cancers, d'exclusions vasculaires.

Il n'y a là aucun élément en faveur du potentiel malin ; il s'agit seulement "d'un changement de structure survenant sous l'influence de modifications fonctionnelles" (DELARUE - 33).

Ces perturbations circulatoires modifieraient le métabolisme cellulaire des cellules épithéliales ; celui-ci peut être directement lésé par une carence vitaminique A.

Quant au mode de transformation du revêtement épithélial, il peut être envisagé de deux manières :

- soit sous l'angle d'une transformation de cellules déjà différenciées (éléments cylindriques ciliés, caliciformes mucipares, cellules de Clara),
- bien que d'origine épithéliale, ce revêtement bronchique est en effet d'une grande plasticité et serait capable même de donner naissance à des formations syncytiales et à des macrophages (OBERLING et RAILLEAU - 157),
- soit qu'il s'agisse d'une véritable substitution, par prolifération des cellules basales germinatives et différenciation nouvelle malpighienne. Cette conception admise par les classiques (LUBARSCH et SCHRIDDE), nous paraît correspondre à la plupart des aspects observés :

on constate, en effet, de façon très commune la formation de l'épithélium malpighien au-dessous des éléments cylindriques, qu'il refoule vers la lumière bronchique ou à l'intérieur des cavités glandulaires. Comme l'indique le Professeur DELARUE (33), "cette absence de transition évoque l'idée d'un processus non pas progressif et lent, mais brusque et rapide" ; ceci corrobore encore la primauté des perturbations circulatoires dans sa genèse.

Ainsi, la METAPLASIE MALPIGHIENNE BRONCHIQUE est conditionnée de son apparition par des perturbations circulatoires ; ces dernières engendrent des modifications du métabolisme cellulaire.

Y a-t-il pourtant un "dénominateur commun", plus haut situé, servant de trait d'union entre ces circonstances d'apparition si diverses ?

"Les éléments malpighiens apparaissent par îlots, puis s'étendent et confluent ... tout indique l'intervention de facteurs spéciaux que nous ignorons totalement" (ROUSSY et OBERLING - 179). Cette adaptation des tissus à des fonctions nouvelles qui sont locales ou régionales (comme l'écrit le Professeur DELARUE) reconnaît peut être à l'origine une perturbation des "organismes régionaux" dont la réalité a été démontrée chez l'embryon par SPEMAN.

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine de PARIS (Professeur J. DELARUE), du Service de Pneumo-Phtisiologie et du Laboratoire de Pathologie Expérimentale de l'Hospice Paul-Brousse (Professeur J. DELARUE).

CONCLUSIONS

La métaplasie malpighienne, identifiée par VIRCHOW, définie par LUBARSCH et SCHRIDDE, a longtemps été considérée comme un état pré-néoplasique.

Dans les bronches, en particulier, à la suite de MENETRIER, on a invoqué son intervention à l'origine du cancer malpighien métaplasique.

Il s'agit d'une transformation très fréquente de la muqueuse rencontrée dans des circonstances variables :

- rare au cours de la dilatation des bronches et de la silicose,
- fréquente au cours de bronchites chroniques, de la tuberculose bronchique et pulmonaire, d'irritations endo-bronchiques diverses, pathologiques et expérimentales,
- observée également lors des bronchites aiguës et des broncho-pneumonies, où elle peut apparaître très rapidement,
- constante au cours de l'avitaminose A chez l'animal,
- constatée enfin dans l'évolution de certains infarctus expérimentaux (elle y survient dès le huitième jour).

L'aspect histologique est celui d'une différenciation épidermoïde plus ou moins mature, où kératinisation et parakératose sont exceptionnelles.

A cette transformation morphologique de l'épithélium s'associent, de façon constante, des modifications du chorion sous-jacent, généralement sous l'aspect d'une inflammation subaiguë ou chronique.

Il s'agit donc d'une perturbation intéressant toute la muqueuse bronchique ; la transformation épithéliale n'est qu'un des éléments d'une altération pluri-tissulaire, épithéliale et conjonctive.

La métaplasie malpighienne ne peut pas être considérée comme un état pré-cancéreux :

- elle accompagne inconstamment les cancers bronchiques,
- la différenciation de la tumeur est souvent différente de celle de la métaplasie voisine (métaplasie à proximité de carcinomes anaplasiques et d'épistomes),
- la métaplasie peut être satellite d'un cancer épidermoïde, mais rien ne prouve qu'elle ait précédé son développement.

La constitution, parfois rapide, et la survenue de la métaplasie malpighienne au cours de certains infarctus expérimentaux suggèrent le rôle important de troubles circulatoires dans sa genèse.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur J. DELARUE

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADELHEIM, R. : Beiträge zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der Kampfgasvergiftung. Virch. Arch. 36, 309, 1922.
- 2 - AMEUILLE, P. - Melle DELHOMME et RAUST : La bronche de drainage des cavernes tuberculeuses ; étude anatomique. Ann. Ana. Path., 13, 848-855, 1936.
- 3 - ANDERSON, C.S. et DIBLE, J.H. : Silicosis and carcinoma of the lung. J. Hygiène. 38, 185, 1938.
- 4 - ANDERVONT, H.B. : Pulmonary tumors in mice. The susceptibility of the lungs of albino mice to the carcinogenic action of 1 - 2 - 5 - 6 - dibenzanthracene. Pub. Health Rep., 52, 212, 1937.
- 5 - ASCHNER, P.W. : The pathology of lung suppuration. Ann. of Surg., 75, 321-329, 1922.
- 6 - ASKANAZY, J. : Ueber die Veränderungen der grossen Luftwege besonders ihre Epithelmetaplasie bei der Influenza. Korr. Blatt. für Schweiz. Aerzte. 49, 465-474, 1919.
- 7 - AUERBACH, O. : The pathology of inflammatory diseases of the bronchi. Quart. Bull. Sea View Hosp., 3, 134-144, 1938.
- 8 - AUMEUNIER, M. : Contribution à l'étude anatomopathologique des bronchites chroniques ; modification des epitheliums et des glandes bronchiques. Thèse Lyon, 1934.
- 9 - BAILLET, J. et CARLOTTI, J. : Les bronchites chroniques. Paris, 1955, Maloine édit.
- 10 - BARIETY, M., DELARUE, J. et PAILLAS, J. : les tuberculomes du poumon. IIème congrès national de la tuberculose. Toulouse 1953.
- 11 - BARIETY, M., CORD, M., PAILLAS, J. et Melle LEVY, M. : Le substratum anatomique des bronchites (oédèmes bronchiques et bronchites inflammatoires). Presse Med., N° 39, 543, Juin 1949.
- 12 - BARRON : Carcinoma of the lung : a study of its incidence, pathology and relative importance. Arch. of Surg., 3, 624, 1922.
- 13 - BAUER, F. : Lungencarcinoid nach Grippe. Inaug. Diss. Heidelberg. 1921.
- 14 - BERBLINGER, W. : Die Zunahme des primären Lungenkrebses in den Jahren 1920-1924. Klin. Wochensch., 19, 913, 1925.
- 15 - BERN, H.A. : Alkaline phosphatase activity in epithelial metaplasia. Cancer Res., 12, 85-91, 1952.
- 16 - BEZANCON, F. et DELARUE, J. : Les scléroses et les formes dites interstitielles de la tuberculose pulmonaire ; étude morphologique. Ann. Ana. Path., 13, 242-273, 1936.
- 17 - BLACK, H. et ACKERMANN, L.V. : The importance of epidermoid carcinoma in situ in the histogenesis of the darcinoma of the lung. Ann. Surg., 136, 44-55, 1952.

- 18 - BOLAFFIO, G. : Frequenza, aspetti formali e significata dei fenomeni rigenerativi e metaplasici dell'epitolio bronchiale in corso di carcinoma del polmone.
Arc. Chir. torace, 7, 273-293, 1951.
- 19 - BRACK, E. : Ueber echte und falsche Metaplasien des Respiration-epithels. Virch. Arch., 259, 79, 1926.
- 20 - BRANDT, M. : Ueber Regenerationerscheinungen in der Lunge und ihre Beziehungen zum primären Lungenkrebs.
Virch. Arch., 262, 210, 1926.
- 21 - BRECKWOLDT, R. : Zur Frage der Zurahme der Lungenkrebse.
Zeitsch. f. Krebsforsch., 23, 128, 1926.
- 22 - BROUET, G. et CHRETIEN, J. : Histologie des éléments sécréteurs bronchiques (études morphologiques, physiologiques et pathologiques). Les bronches, 6, 7-96, 1956.
- 23 - BRULE, M., HILLEMAND, P. et DELARUE, J. : Sur un nouveau cas de mort au cours d'une crise d'asthme (étude anatomo et physio-pathologique). Ann. Ana. Path., 12, 769-785, 1935.
- 24 - BRUNI, A.C. : La circulation du sang dans les bronches avant et après la naissance. Les bronches, vol. 4, n° 2, 126-154, 1954.
- 25 - BULLOCK, W.K., HUMTER, G.J. et KAHLER, J.E. : Squamous metaplasia of the thyroid gland. Cancer, 5, 966-974, 1952.
- 26 - CALICETTI, G. et LURA, A. : La trachéopathie chondro-ostéoplastique (considérations anatomocliniques sur le premier cas documenté radiologiquement). Les bronches, Tome 5, n° 3, 229-246, 1955.
- 27 - CHRETIEN, J. : La tuberculose des bronches. Etude anatomique sur 180 pièces d'excérèse. Thèse, Paris, 1953.
- 28 - CIVATTE, J. et CHOMETTE, G. : Les métaplasies malpighiennes. Semaine d'anatomie pathologique. Octobre 1955 ; à paraître in Arch. Ana. Path., Mai 1956.
- 29 - CORNIL, L., PAYAN, H. et CHARPIN, J. : Anatomo-pathologie de l'asthme. L'asthme - rapport du deuxième congrès international de l'asthme. Un vol., Edit. Expansion Scient. franç., Paris 1950.
- 30 - CURETON, R.J.R. et HILL, I.M. : Malignant change in bronchiectasis Thorax, 10, 2, 1955.
- 31 - DARGENT, M. et BERARD, M. : Ligature expérimentale des vaisseaux fonctionnels du pöumon J. de Med. de Lyon, 28, 71-83, 1942.
- 32 - DEBRE, R., THIEFFRY, S. et BRISSAUD, H. : La bronchite localisée obstructive subaiguë de l'enfant. Ann. de Med., 47, 386, 1946.
- 33 - DELARUE, J. : Le problème biologique du cancer. Paris 1947, Masson édit.
- 34 - DELARUE, J. : Remarques sur la signification, la pathogénie et la physiopathologie de la dilatation des bronches.
Ann. de Med., 47, n° 4, 434-468, 1946.
- 34bis - DELARUE, J., SAUVAGE, R. et MEUNIER, F. : Les bases d'un traitement fonctionnel de la dilatation des bronches.
La Presse Med., n° 33, p. 393-394, 1948.

- 35 - DELARUE, J. : Anatomie pathologique de la tuberculose.
Traité de médecine, Tome 3, 143-249, Masson édit. Paris 1951.
- 36 - DELARUE, J. : Anatomie pathologique des cancers broncho-pulmonaires
Schw. Zeitsch. f. Allg. Path. und Bakt., 18, n°4, 820-865, 1955.
- 37 - DELARUE, J. et ABELANET, R. : Détermination expérimentale de bron-
chectasies chez le chien par irritation endo-bronchique locali-
sée : irritation par cage métallique.
C.R. Soc. Biol., Mars 1956 (à paraître).
- 38 - DELARUE, J. et ABELANET, R. : Détermination expérimentale de bron-
chectasies chez le chien par irritation nerveuse à distance ;
alcooolisation du tronc vago-sympathique droit.
C.R. Soc. Biol., Mars 1956, à paraître.
- 39 - DELARUE, J., DEPIERRE, R., DAUMET, Ph., PAILLAS, J. et POINTILLART.
Suppuration pulmonaire entretenue pendant 26 ans par un corps
étranger. J. Fr. Med. et Chir. Thor., 6, n°5, 423-427, 1952.
- 40 - DELARUE, J., DEPIERRE, R., PAILLAS, J. et POINTILLART, J. : A pro-
pos de l'association de la tuberculose et des cancers primitifs
des bronches. J. Fr. Med. et Chir. Thor., 7, n° 5, 449-467,
1953.
- 41 - DELARUE, J., JUSTIN-BESANCON, L. et BARDIN, P. : Contribution à
l'étude anatomique et physiopathologique des infarctus du pou-
mon d'origine embolique ; le rôle du système nerveux vaso-mo-
teur. Ann. d'Ana. Path., 12, n° 6, 680-710, 1935.
- 42 - DELARUE, J., MIGNOT, R., PAILLAS, J. et SORS, Ch. : Etude sur la
vascularisation des cancers bronchiques. C.R. Soc. Biol., 198,
846 - 1954.
- 43 - DELARUE, J. et PAILLAS, J. : Le diagnostic cytologique et histolo-
gique du cancer bronchique.
1er congrès international de biologie clinique, 1947.
- 44 - DELARUE, J. et PAILLAS, J. : Valeur de l'étude des sécrétions bron-
chiques pour le diagnostic des cancers des bronches.
Presse Méd., 62, n° 38, 795, 1954.
- 45 - DI MATTEO, J. : Les bronchopneumonies de la coqueluche.
Thèse, Paris, 1942, n° 58, Foulon édit.
- 46 - DOEHNERT, H.R. : Experimentelle Untersuchungen zur Frage des
Schneeberger Lungenkrebses. Zeitsch. f. Krebsforsch. 47, 210,
1938.
- 47 - DUPREZ, A. : Les limites anatomiques de la dilatation des bronches
l'obstruction des petites bronches.
J. Fr. Med. et Chir. thor., 5, n° 5, 442-453, 1951.
- 48 - ELIASOV, A. : Ueber pseudomembranöse und nekrotisierende Entzün-
dung der Luftwege bei der epidemischen Grippe und ihr spora-
disches Auftreten ausserhalb derselben.
Frankf. Zeitschr. f. Path., 26, p.I, 1922.
- 49 - ELLIS, F.H., GRINDLAY, J.H. et EDWARDS, J.E. : The bronchial ar-
teries ; their in pulmonary embolism and infarction.
Surg., 31, 167-179, 1952.

- 50 - ENGEL, St. : Die Lunge des Kindes : Wachstum, Anatomie, Physiologie und Pathologie in der verschiedenen Altersperiode. Stuttgart, 1950, G. Thieme édit.
- 51 - ENRICO, L. : Sulla cosi detta metaplasia dell'epitelio bronchiale in relazione all'istogenesi dell'epitelioma polmonare bronchiogeno. Minerva chir., 5, 270, 1950.
- 52 - ERB, I.H. : Pathology of bronchiectasis. Arch. of Path., 15, 357-366, 1953.
- 53 - ERNST, P. : Ein verhornender Plattenepithelkrebs des Bronchus : Metaplasie oder Aberration ? Beitr. zur allg. Path., 20, 155, 1896.
- 54 - EVANS, H.M. : Effect of inadequate vitamin A and the sexual physiology of the female. J. biol. chem., 77, 652-654, 1928.
- 55 - FARBER, S.M., PHARR, S.L., TRAUT, H.F., WOOD, D.A. et GORMAN, R.D. : Metaplasia and dyskeratosis of bronchial epithelial cells following inhalation of trypsin and desoxyribonuclease. Labor. Invest., 3, 33-38, 1954.
- 55 bis - FARBER, S.M., ROSENTHAL, M., ALSTON, E.F., BENIOFF, M.A. et MAC GRATH, A.K. : Cytologic diagnosis of lung cancer. Springfield (Illinois) 1950, Charles C. Thomas, édit.
- 56 - FAVRE, M. : La pechybronchite. Lyon Med., 136, 707, 1925.
- 57 - FERGUSON, F.C., KOBILACK, R.E. et DIETRICH, J.E. : Varices of the bronchial veins as a source of hemoptysis in mitral stenosis. Am. Heart J., 28, 445-456, 1944.
- 58 - FEYRTER, F. : Ueber die Masernpneumonie. Virch. Arch., 225, 753, 1925.
- 59 - FEYRTER, F. : Ueber die pathologische Anatomie der Lungenveränderungen beim Keuchhusten. Frankf. Zeitsch. f. Path., 35, 213-255, 1927.
- 60 - FEYRTER, F. : Zur Histogenese des Bronchuskarzinoms. Wien. Klin. Wochen., 20, 648, 18 mai 1927.
- 60bis - FEYRTER, F. : Zur Pathologie der Grippelunge. Wien. Klin. Wochen., 20, 907 et 935, 1927.
- 61 - FIBIGER, J. : Untersuchungen über eine Nematode (Spiroptera sp. n.) und deren Fähigkeit, papillomatöse oder carcinomatöse Geschwülstbildungen in Magen der Ratte hervorgerufen. Zeitsch. f. Krebsforsch., 13, 217, 1913.
- 61bis - FINOCCHI, F. et DE RITIS, G. : Sur la regression des altérations de la muqueuse trachéo-bronchique chez les animaux en avitaminose A. Les bronches, 1, n° 6, 408-411, nov. - déc. 1951.
- 62 - FISCHER, B. : Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherung und die Entstehung bösartiger Geschwülste. Münch. med. Wochenschr., 53, n° 42, 204, 1906.
- 63 - FISCHER, W. : in LENKE et LUBARSCHE, T. 111, 554-556, 1931. Histogenese der Lungenkrebse.
- 64 - FLORAND, A., FRANCOIS, M. et FLURIN, H. : Les bronchites chroniques Paris, 1913, Masson édit.

- 65 - FLOREY, H., CARLETON, H.M. et WELLS, A.Q. : Mucus secretion in the trachea. Brit. J. exp. Path. 13, 269, 1932.
- 66 - FLURIN, R. : Contribution à l'étude des rhinobronchites. Thèse Paris, 1951, Foulon édit.
- 67 - FRIED, B.M. : Bronchiogenic carcinoma and adenoma. Baltimore, Williams et Wilkins édit.
- 68 - FRIEDLANDER, C. : Cancroïd in einer Lungencaverne. Fortschritte der Medizin, 3, 307, 1885.
- 69 - FUJIMAKI, Y. : Formation of gastric carcinoma in albino rats fed on deficient diets. J. of Cancer Res., 10, 469, 1926.
- 70 - GALY, P. : Etude anatomique et pathogénique des broncheectasies. Ann. oto-rhino-laryngologie, 70, 587-605, 1953.
- 71 - GALY, P., BERARD, M., ROMAIN, J.M. et TOURAINE, R. : Les pièces d'exérèse des poumons "opaques" tuberculeux. Rev. Tubere., 15, 28-59, 1951.
- 72 - GARSCHIN, W.G. et SCHABAD, L.M. : Ueber atypische Wucherungen des Bronchialepithels bei Einführung von Formalin in das Lungengewebe. Zeitschr. f. Krebsforsch., 43, 137-145, 1935.
- 73 - GLEICHMANN, H.G. : Pathologische anatomische Erfahrungen bei der Grippeepidemie. Zeitschr. f. ges. inn. Med. und ihre Grenzgeb., 4, 19-20, 589-598, 1949.
- 74 - GOLDBLATT, H. et BENISHEK, M. : Vitamin A deficiency and metaplasie. J. exp. Med., 46, n°5, 689, 1927.
- 75 - GOLDZIEHER, M. : Ueber Basalzellenwucherungen der Bronchialschleimhaut. Centralbl. f. allg. Path., 29, 506, 1918.
- 76 - GOUYGOU, Ch. : Metaplasies malpighiennes dans les néoplasies prostatiques. J. Urol., 58, n°6, 350-358, 1952.
- 77 - GRAHAM, E.A. : Some questions about bronchiogenic carcinoma. New England J. Med., 245/II, 389-392, 1951.
- 78 - GREEN, H.N. et MELLANBY, E. : Vitamin A as an antiinfective agent. Brit. Med. J., 2, 691, 1928.
- 79 - GRICOUROFF, G. : Métaplasies des voies respiratoires. C.R. Soc. Biol., 115, 1154, 1934.
- 80 - GSELL, O. : Bronchialkarzinom und Tabak ; Ursachen des Lungenkrebses. Schw. Med. Wochenschr., 81/28, 662-668, 1951.
- 81 - GUICHARD, M.A. : La métaplasie. J. Med. Lyon, 20 fév. 1947, 125-134
- 82 - GUNKEL, P. : Beitrag zur Epithelmetaplasie der Lungenalveolen auf chronisch entzündlicher Grundlage. Virch. Arch., 266, 310-320, 1927.
- 83 - HALLE, J. : Leucoplasies et cancroïdes dans l'appareil urinaire. Arch. des mal. app. urin., p. 481 et 577, 1896.
- 84 - HANF, Dora : Zur Frage der Zunahme der Lungenkrebse in den letzten Jahren. Viro. Arch., 264, 366, 1927.
- 85 - HANSEMAN (von), D. : Studien über Specificität den Altruismus und die Anaplasie der Zellen, mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste. Berlin, 1893, A. Hirschwald édit.

- 86 - HARRIS, L.J., INNES, J.R.M. et GRIFFITH, A.S. : Pathogenesis of Avit. A, Vitamin A as antikeratinising factor. Lancet : 223, 614, 1932.
- 87 - HAYEK (von), H. : La vascularisation des bronches. Les bronches, 4, n°2, 110-125, 1954.
- 88 - HAYTHORN, J. : On the metaplasia of the bronchialepithelium. J. Med. Res., 21, 593, 1912.
- 89 - HAYTHORN, W. : Squamous cell metaplasia and the diagnosis of lung cancer. Am. J. Path., 25, 819, 1949.
- 90 - HERAUX, A. : Les bronchopneumonies ou pneumonies en foyers chez l'enfant ; étude anatomique de quelques formes suraiguës et aiguës Thèse, Paris, 1929.
- 91 - HERBUT, P.A. et CLERF, L.H. : Bronchogenic carcinoma : diagnosis by cytologic study of bronchoscopically removed secretions. J. Am. Med. Ass., 130, 1006, 1946.
- 92 - HERXHEIMER, C. : Ueber heterologen Cancroid. Beit. z. path. Anat., 41, 354, 1907.
- 93 - HUEBSCHMANN, P. : Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin, 1928, J. Springer édit.
- 94 - HUEBSCHMANN, P. : Ueber Influenzaerkrankungen der Lunge und ihre Beziehungen zur bronchiolitis obliterans. Beit. z. path. Anat., 63, 202, 1917.
- 95 - HUGUENIN, R. : Le cancer primitif du poumon. Thèse, Paris, 1928. Masson édit.
- 96 - HUNZIKER, H. : Ueber Plattenepithel in der Schleimhaut des cavum uteri. Frankf. Zeitschr. F. Path., 8, 310, 1911.
- 97 - HUTINEL, J. : Contribution à l'étude anatomo-pathologique et clinique de la dilatation des bronches. Thèse, Paris, 1922, n° 198.
- 98 - JACKSON, cité par WITHWELL.
- 99 - JACQUOT, R. : Histologie des bronches dans les cardiopathies. Thèse Paris 1951.
- 100 - JONGH (de), S.E. : Paradoxe menhormonwirkungen und Vit. A. Act. Brev. Neerland, 4, 70-72, 1934. (cité par Kongress Centralblatt für innere Medizin, 78, 530, 1950).
- 101 - KATZ, K. : Statistischer Beitrag zur Kenntnis des Lungencarcinoma nach dem Sektionmateriel des Heidelberger pathologischen Instituts. Zeitschr. f. Krebsforsch., 25, n°5, 368, 1927.
- 102 - KAWAMURA, R. : Beiträge zur Frage der Epithelmetaplasie. Virch. Arch., 203, 420-433, 1911.
- 103 - KAWAMURA, R. : Kyoto Igaku Zessi, 5, 22, 1908 (cité par KORPASSY).
- 104 - KIKUTH, W. : Ueber Lungencarcinom. Virch. Arch., 255, 107, 1925.
- 105 - KITAMURA, N. : Artificial production of a cancer in the lung. following intrabronchial insufflation of coal-tar. Gann, 1923, 17, 15 (ersch. 1924).
- 106 - KITAMURA, S. : Ueber secundäre Veränderungen der Bronchen und einige Bemerkungen über die Frage der Metaplasie. Virch. Arch., 190, 163, 1907.

- 107 - KLINCK, G. et MENK, F. : Squamous cells in the human thyroid.
Milit. Surgeon, 109, 406-414, 1951.
- 108 - KLOTZ, M.O. : The association of silicosis and carcinoma of the lung. Am. J. Cancer, 35, 38, 1939.
- 109 - KOCH, O. : Der Bronchialcarcinom : Histologie.
Verh. deutsch. ges. inn. Med., Kongress 57, 285-304, 1951.
- 110 - KONSCHIEGG, Th. : Zur Epithelmetaplasie.
Virch. Arch., 259, 189, 1926.
- 111 - KORPASSY, B. : Die Basalzellenmetaplasie der Ausführungsgänge des Pankreas. Virch. Arch., 303, 359-372, 1939.
- 112 - KROMPECHER, E. : Basalzellen, Metaplasie und Regeneration.
Beit. z. path. Anat., 72, 163-183, 1924.
- 113 - LACASSAGNE, A. et VILLELA, E. : Métaplasie des lobes prostatiques chez le souriceau mâle par la folliculine.
C.R. Soc. Biol., 114, 870, 1933.
- 114 - LAMBERT, R.A. et YUDKIN, A.M. : Pathogenesis of the ocular lesions produced by a deficiency of vitamin A.
J. Exp. Med., 38, 17-25, 1923.
- 115 - LANGE, W. : Ueber eine eigentümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis und Bronchiolitis obliterans). Deutsch. Arch. f. klin. Med. 70, 342, 1901.
- 116 - LATARJET, H. et JUTTIN, P. : La vascularisation sanguine des bronches. Les bronches, 4, n°2, 144-175, 1954.
- 117 - LAURENT, R. : Le rôle de l'atteinte bronchiolaire dans l'emphysème pulmonaire chronique. Thèse, Paris, 1954.
- 118 - LIE-LANDER, F. et DAVIDSON, M. : The etiology of bronchiectasis.
Brit. J. of Radiol., 11, 65, 1938.
- 119, LETULLE, M. : Le poulmon. Paris, 1925, Maloine édit.
- 120 - LETULLE, M. : Coupes de cancer primitif d'une bronche développé au niveau d'une cavité bronchiectasique. Bull. Soc. Anat., p. 362, 1908.
- 121 - LETULLE, M. avec la collaboration de NATTAN-LARRIER, L., DUCLOS, L., JACQUELIN, A. et NORMAND, E.P. :
Anatomie Pathologique, T.I., Paris 1931, Masson édit.
- 122 - LEVISOHN, R. : Ueber zwei seltener Carcinomfälle, zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage. Zeitschr. f. Krebsforsch., 5, 528, 1905.
- 123 - LIEBOW, A.A. : Tumors of the lower respiratory tract.
Atlas of tumors ; Armeé Force. T. 5, 1952.
- 124 - LIEBOW, A.A., HALES, M., BLOOMER, W.E., HARRISON, W. et LINDSKOG, G.E. : Studies on the lung after ligation of the pulmonary artery.
Am. J. of Path., 26, 177, 1950.
- 125 - LIEBOW, A.A., LINDSKOG, G.E. et BLOOMER, W.E. : Cytological studies of sputum and bronchial secretions in the diagnostic of cancer of the lung. Cancer, 1, 223-233, 1948.

- 126 - LILLIENTHAL, H. : Resections of the lung for suppurative infections with a report based on 31 operative cases in which resection was done or intended. *Ann. of Surg.*, 75, 257, 1922.
- 127 - LINDBERG, K. : Ueber die formale Genese des Lungenkrebses. *Arb. a. d. path. Inst. d. Univ. Helsingfors*, 9, 1-400, 1935.
- 128 - LINDSKOG, G.E. : Bronchiogenic carcinoma. *Ann. of Surg.*, 124, 667, 1946.
- 129 - LINZBACH, A.J. et WEDLER, H.W. : Beitrag zum Berufkrebs der Asbestarbeiter. *Virch. Arch.*, 306, 387, 1941.
- 130 - LOESCHKE, H. : Emphysema bronchio-lectaticum und präterminale Bronchiektasien als Systemerkrankungen isolierter Abschnitte des Bronchialbaumes. *Deutsch. Path. Gesell.*, Freiburg, 1926.
- 131 - LUBARSCH, O. : Die Metaplasie und ihre Bedeutung für die Geschwülstlehre. *Arb. d. path. Inst. Posen*, 1901.
- 132 - LYNCH, K.M. et SMITH, W.A. : Pulmonary asbestosis : a report of bronchialcarcinoma and epithelial metaplasia. *Am. J. of Cancer*, 36, 567, 1939.
- 133 - MAC KENZIE, Ivy : Epithelmetaplasie bei Bronchopneumonie. *Virch. Arch.*, 190, 350, 1907.
- 134 - MEDLAR, E.M. : The behavior of pulmonary tuberculous lesions. *Am. Rev. Tub.*, 71, 130-155, 1955.
- 135 - MENETRIER, P. : Cancer primitif du poumon. *Bull. Soc. Anat.*, 1886, p. 1140.
- 136 - MENETRIER, P. : Le cancer du poumon. *Nouveau traité de Médecine*, Paris, 1910. (Brouardel, Thoinot et Gilbert), p. 670.
- 137 - MEYER, B. : Ein Fall von Epithelmetaplasie und metaplasierendem Karzinom des rechten Hauptbronchus nach Grippe.
- 138 - MILLER, W.S. : The lung. Springfield-Baltimore, 1936, Ch. C. Thomas édit.
- 139 - MINET, J., LINGUETTE, GRAUX et GOUDEMAND : Cancers bronchiques et bronchectasies. *Presse Médicale*, p. 825, 1949.
- 140 - MOELLER, P. : Carcinome pulmonaire chez les rats pie, badigeonnés au goudron. *Act. path. et microb. scand.*, 1, 412-437, 1924.
- 141 - MOENKEBERG, J. : Diskussionbemerkung zu TEUTSCHLANDER. *Verh. d. deutsch. Path. Gesell.*, 19 Tagung, 1923.
- 142 - MONTANINI, N. et GAMMAROTTA, V. : De la métaplasie épithéliale de la trachée et des bronches. *Les Bronches*, 1, N°6, 382-387, 1951.
- 143 - MOORE, R.A. et MAC LELLAN, A.M. : Histological study of effect of sexhormones on human prostate. *J. Urol.*, 40, 641-657, 1938.
- 144 - MORI, S. : Changes in parocular glands, wich follow administration on diets low in fat-soluble A ; effect of same diets on salivary glands and mucosa of larynx and trachea. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 33, 351-359, 1922.
- 145 - MORITZ, W. : Das Vitamin A, als Differenzierungshemmer des gesamten Epithels. *Zeitsch. f. Anatomie und Entwicklungsgesch.*, 112, 271, 1953.

- 146 - MULLER, J.P. : Les bronches du mouton opéré pour carcinome : étude histologique. Les bronches, 111, n° 2-3, 119-182, 1953.
- 147 - MULLER, F.H. : Tabaknissbrauch und Lungencarcinom. Zeitsch. f. Krebsforsch., 49, 57, 1939.
- 148 - NAKANO, Misao : cite par NISKANEN.
- 149 - NANSON, E.M. : Squamous metaplasia of the prostate gland. Brit. J. Urol., 22, 394-403, 1950.
- 150 - NISKANEN, K.O. : Observations on metaplasia of the bronchial epithelium and its relation to carcinoma of the lung : patho-anatomical and experimental researches. Act. path. et microb. Scand., Supplement. 80, HELSINKI, 1949.
- 151 - NISKANEN, K.O. : Reversibility of metaplasia in the bronchial epithelium. Ann. med. exp. biol., Fenniae, 29/3, 359-, 1952.
- 152 - NORDMANN, M. : Der Berufkrebs der Asbestarbeiter. Zeitschr. f. Krebsforsch., 47, 288, 1938.
- 153 - NUNOKAWA, Izi Sinbun, cité par KORPASSY.
- 154 - NUSSBAUM, R. : Zur Diagnose des Lungenkrebses. Münch. med. Wochensch., Avril 1952, p. 507.
- 155 - OBERLING, Ch. : Métaplasie épithéliale et cancer hétéromorphe. Bull. Ass. fr. Et. Cancer. 10, 66, 1921.
- 156 - OBERLING, Ch. : Cancer malpighien du pancréas et métaplasie malpighienne. Bull. ass. fr. Et. Cancer, 10, 156, 1921.
- 157 - OBERLING, Ch. et RAILLEAU, C. : Recherches expérimentales sur l'histo-physiologie des revêtements alvéolaires et bronchiques. C.R. Soc. Biol., 1930, p. 105.
- 158 - OBERLING, Ch., SANNIE, Ch. et GUERIN, M. : Recherches sur l'action cancérigène du 1-2 benzopyrène. Bull. Ass. fr. Et. Cancer. 25, 156, 1936.
- 159 - OGILVIE, A.G. : The natural history of bronchiectasis. Arch. of int. Med., 48, 396-465, 1941.
- 160 - PAGEL, W. : Ueber den Zusammenhang von ungewöhnlichen Wucherungen atypischen und ortsfremden Epithels der Bronchien und Bronchiectasien. Virch. Arch., 262, 583-594, 1926.
- 161 - PAPANICOLAOU, G.N. et KOPROVSKA, I. : Carcinoma in situ of the right lower bronchus ; case report. Cancer, 4, 141-146, 1951.
- 162 - PASSEY, R.D., LEESE, A. et KNOX, J.C. : Bronchiectasis and metaplasia in the lung of the laboratory rat. J. of. Path. and Bact., 42, 425, 1936.
- 163 - PASSLER, H. : Ueber das primäre Carcinom des Lunge. Virch. Arch., 145, 191, 1896.
- 164 - PELLEGRINI, A. : Le carcinome intra-épithélial des bronches : contribution à l'étude du cancer bronchique in situ ou soit-disant tel. Les bronches, 3, 103-112, 1953.
- 165 - PETERS, W. : Ueber des Lungencarcinom. Zeitschr. f. Krebsforsch., 37, 587, 1932.

- 166 - POLICARD, A. et GALY, P. : Les bronches. Structure et mécanisme à l'état normal et pathologique. Paris, 1945, Masson édit.
- 167 - REINGOLD, I.M., OTTOMAN, R.E. et KONWALLER, B.E. : A study of 60 necropsies. Am. J. Clin. Path., 20, 515, 1950.
- 168 - RENAULT, P. : Etude anatomique des dilatations bronchiques. Thèse, Paris, 1955, Jouve édit.
- 169 - RENAULT, P., PALEY, P.Y., LENEGRE, J. et CAROUSA, G. : Les altérations bronchiques des cardiaques. J. Fr. Med. et Chir. Thor., 3, 2, 1949.
- 170 - RIBBERT, H. : Handbuch der allg. Path. und path. Anat. des Kindsalters von SCHWALBE-BRUENTING, T.2, Abt.1, 1903.
- 170bis - RIBBERT, H. : Ueber Umbildungen an Zellen und Geweben. Virch. Arch., 157, 107-127, 1899.
- 171 - RIOPELLE, J.L. : Un nouveau cas d'asthme mortel avec autopsie. Ann. Ana. Path., 10, 1178-1193, 1933.
- 172 - RIST, E. et ROLLAND, J. : Contribution à l'étude anatomo-clinique du cancer primitif du moumon. Ann. de Med., 28, 231-309, 1930.
- 173 - ROBINSON, W.O. : Bronchiectasis : a study of the pathology of sixt-cent surgical lobectomies for bronchiectasis. Brit. J. Surg., 21, 302-335, 1933.
- 174 - ROKITANSKY, C. : Lehrbuch der path. Anat., Vienne, 1861, T.3, 351-354.
- 175 - ROSTOSKI, O., SAUPE, E. et SCHMORL, G. : Die Bergkrankheit der Erzbergleute in Schneeberg im Sachsen. Zeitsch. f. Krebsforsch., 23, 360, 1926.
- 176 - ROTHMAN, S. : Histophysiology and biochemistry of the skin. 1 vol., Univ. of Chicago Press, 1954.
- 177 - ROUJEAU, J. et SORS, Ch. : Effet de la radiothérapie sur le parenchyme pulmonaire. Soc. Path. resp., 13 mai 1956 (à paraître in J. Fr. Med. et Chir. Thor.).
- 178 - ROUSSY, G., LEROUX, R., OBERLING, Ch. et DELARUE, J. : Les formes anatomiques de la tuberculose pulmonaire : essai de classification Ann. Ana. Path., 10, 105-140, 1933.
- 179 - ROUSSY, G. et OBERLING, Ch. : La métaplasie épithéliale et ses rapports avec les tumeurs. Ann. of Surg., 93, 90-98, 1931.
- 180 - SCHMIDT, W. : Der formgebende Einfluss des Vitamins A auf das Epithel verschiedener Schleimhäute. Virch. Arch., 291, 432, 1933.
- 181 - SCHMIDTMANN, M. : Einige Bemerkungen über Influenzopathologie. Virch. Arch., 228, 44, 1920.
- 182 - SCHRIDDE, H. : Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiserohrepithels und die Bedeutung für Metaplasielehre. Wiesbaden, 1907, 1-107, J.F. Bergmann.
- 183 - SCHWALBE, Th. : Entwicklung eines primären Carcinoms in einer tuberculösen Caverne. Virch. Arch., 149, 329, 1897.
- 184 - SEYLER, H. : Beiträge zur Histologie der Influenze. Frankf. Zeitsch., 25, 566, 1921.

- 185 - SIEGERT, F. : Zur Histogenese des primären Lungenkrebses.
Virch. Arch., 134, 287-319, 1893.
- 186 - SIEGMUND, H. : Krebsentwicklung in Bronchiectasien.
Virch. Arch., 236, 191, 1922.
- 187 - SIMMONDS, M. : Ueber die Histologie des primären Lungenkrebses.
Münch. med. Wochenschr., 6, 189, 1898.
- 188 - SMITH, L.W. : The pathologic anatomy of pertussis with a special reference to pneumonia caused by pertussis bacillus.
Arch. of Path., 4, 732-742, 1927.
- 189 - SCKOLOVA, I.V. : (Morphologie des processus inflammatoires non spécifiques du poulmon et des bronches, et leur relation avec la carcinogénèse). Except. med.
Ark. Patol., 13/4, 68-72, 1951, Moscou.
- 190 - SORS, Ch. et ROUJEAU, J. : Les sténoses inflammatoires des bronches. Arch. Ana. Path., in Sem. Hop., p. 114-125, Mars 1956.
- 191 - STAHELIN, R. : Ueber die Zunahme des primären Lungenkrebses mit Bemerkungen über der Diagnose.
Klin. Wochenschr., 39, 1953, 1925.
- 192 - STRAUB, M. : The microscopical changes in the lungs of mice infected with influenzae virus. J. of Path. and Bact., 45, 75, 1937.
- 193 - STEINER, P.M. : Adénites hilaires tuberculeuses et pathologie des bronches. Les Bronches, 1, n° 1 - 2, 39-53, 1951.
- 194 - STEINHAUS, F. : Histologische Untersuchungen über die Masernpneumonie. Beit. z. Path. Anat., 29, 524, 1901.
- 195 - STAUT, A.P. : Bronchiol epithelial hyperplasia and metaplasia with extension into alveoli simulating alveolar carcinoma.
The J. of the Miss. St. Med. Ass., 44, /9, 680-682, 1947.
- 196 - STRAUB, M. et MULDER, J. : Epithelial lesions in the respiratory tract in human influenzae pneumonia.
J. of Path. and Bact., 60/3, 421-434, 1948.
- 197 - STUDER, A. et FREY, J.R. : Ueber Hautveränderungen der Ratte nach grösseren oralen Dosen von Vitamin A.
Schw. Med. Wochen., 79, 382-384, 194.
- 198 - TEUTSCHLANDER, O. : Ueber Epithelmetaplasie mit besonderer Berücksichtigung der Epidermisierung der Lunge.
Centralblatt f. allg. Path., 30, n° 66, 433, 1919.
- 199 - TEUTSCHLAENDER, O. : Ueber Metaplasie und Krebsbildungen.
Verh. d. deutsch. path. Gesell., 19 Tagung Göttingen, 1923.
- 200 - TURIAF, J. et MARLAND, P. : Les asthmes tardifs.
Ann. de Med., 4, 356, 1951.
- 201 - TYSON, M.D. et SMITH, A.H. : Tissues changes associated with Vitamin A deficiency in the rat. Am. J. Path., 5, 57, 1929.
- 202 - VALADE, M.P. : A propos de la cancérisation du poulmon de l'homme par les poussières de routes goudronnées.
Bull. de l'Ac. med., Paris, 121, 115, 1939.
- 203 - VILLATA, I. : Cancer in situ et cancer envahissent des bronches.
Les bronches, 4, 731, 1954.

